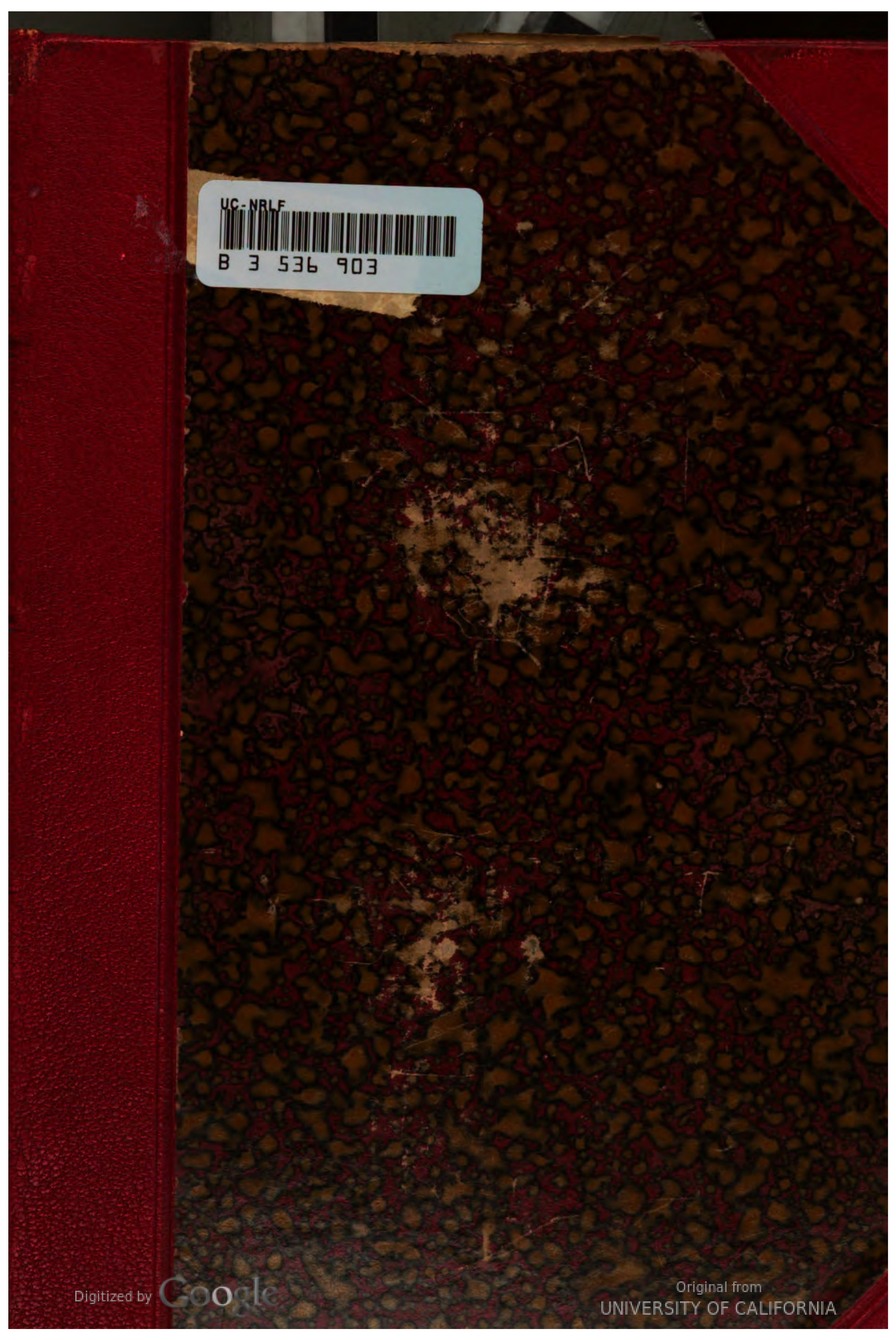

UC-NRLF
B 3 536 903




UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
No 480 c
BIOLOGY
LIBRARY



Arbeiten
aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

und den

wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impf-Instituts

herausgegeben von

Dr. W. Kolle

o. Professor der Hygiene und Bakteriologie an der Universität Bern.

Erstes Heft.

Mit 3 Tafeln und 10 Kurven im Text.





Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1908.

Weimar. — Druck von R. Wagner Sohn.







Zur Einführung.

Die Forschungsergebnisse, welche in dem vom Unterzeichneten als Nachfolger des Herrn Prof. TAVEL geleiteten Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten und in den Laboratorien des Schweizer. Serum- und Impfinstitutes (wissenschaftlich geleitet von Dr. TAVEL, Professor der Chirurgie an der Universität Bern und von dem Unterzeichneten) erzielt sind, wurden bisher in verschiedenen bakteriologischen und medizinischen Fachblättern veröffentlicht. Der Grund für die Herausgabe der Arbeiten in Form besonderer Hefte, liegt vor allem in dem Umstande, daß die für Veröffentlichung solcher Arbeiten in Frage kommenden Zeitschriften und Journale vielfach mit Stoff überlastet sind. Es dauert infolgedessen oft längere Zeit, bis die Resultate der Forschungsergebnisse veröffentlicht werden. Für die umfangreichen und nach bestimmten gemeinsamen Gesichtspunkten ausgeführten Untersuchungen der obengenannten Institute liegt darin ein nicht zu unterschätzender Nachteil.

Der Inhalt der in zwanglosen Heften erscheinenden Arbeiten umfaßt Themata aus dem Gebiete der Bakteriologie mit besonderer Berücksichtigung der Probleme der Schutzimpfung, Serum-Prophylaxis und -Therapie mit ausführlicher Wiedergabe der Versuchsprotokolle.

Der Verlagsbuchhandlung GUSTAV FISCHER bin ich für ihr Entgegenkommen bei der Übernahme des Verlages und für die vorzügliche Ausstattung des Heftes zu lebhaftem Danke verpflichtet.

Bern, im Juni 1908.

W. Kolle.



[Aus den wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impf-Instituts.]

Untersuchungen über Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung.

Von Prof. Dr. **W. Kolle**, Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten, Privatdozent Dr. **O. Heller**, I. Assistent des Institutes und Dr. **V. de Mestral**.

Das Krankheitsbild der bazillären Ruhr läßt sich erklären als der Ausdruck einer durch den Bacillus dysenteriae verursachten Dickdarminfektion, die in erster Linie durch die Produktion von Giften auf den infizierten Organismus wirkt. Der Ruhrerreger, welcher seit den grundlegenden Forschungen von Shiga, Kruse u. a. bekannt ist, wurde an vielen Orten der Erde als Erreger der epidemischen Ruhr gefunden.

Bevor wir auf die Dysenteriegiftstoffe im besonderen eingehen, seien einige Bemerkungen allgemeiner Natur über die Bakterien-Endotoxine und die von Bakterien gelieferten Toxine vorausgeschickt. Denn man teilt bekanntlich die bei den Infektionskrankheiten in Wirkung tretenden, von den Mikroben ausgehenden Gifte ein in Endotoxine und Toxine.

Die Endotoxine gehen für gewöhnlich nicht in die flüssigen Nährmedien in löslicher Form über, sondern nur, wenn die Bakterien zugrunde gehen. Sie charakterisieren sich ferner durch ihr biologisches Verhalten, daß ein Gegengift sich durch Immunisierung nur in beschränktem Maße herstellen läßt. Es ist nämlich bisher noch nicht gelungen, hochwertige Sera zu gewinnen, welche Anti-Endotoxine in großer Menge enthalten und in kleinen Mengen die vielfach tötliche Dosis der Endotoxine neutralisieren.

Ein echtes bakterielles Toxin ist durch folgende Eigenschaften charakterisiert:

1. Es ist gewonnen durch Reinkultur des betreffenden Bakteriums auf flüssigen Nährmedien.

2. Die Kulturflüssigkeit muß, nachdem sie durch Filtration von den Bakterien völlig befreit ist, empfängliche Tiere unter charakteristischen Symptomen töten in Dosen, die so klein sind, daß die während der Bebrütungsdauer aufgelösten Bakterien-Leibessubstanzen für die Giftwirkung als belanglos betrachtet werden können.
3. Durch Immunisierung eines Tieres mit der Kulturflüssigkeit müssen sich echte Antitoxine gewinnen lassen, d. h. es muß ein hochwertiges Serum resultieren, auf welches das Gesetz der Multipla, im selben Umfang, wie es für Diphtherie- oder Tetanustoxin Geltung hat, angewendet werden kann. Die 10fach tötliche Dose Gift muß zum Beispiel von der annähernd 10fachen Serumdose neutralisiert, unschädlich gemacht werden.

Sind diese Charaktere erfüllt, so spricht man mit Recht von einem echten Bakterientoxin.

Es ist hierbei aber nicht zu übersehen, daß neben dem echten sezernierten Toxin beim gleichen Krankheitserreger noch andere toxische Substanzen verschiedener Natur vorkommen können, die sich nicht in die Rubrik der echten Toxine einreihen lassen und die nicht nur in den Bakterienreinkulturen auftreten, sondern — und vielleicht in erhöhtem Maße — im infizierten Organismus gebildet werden und hier die Symptome einer Intoxikation verursachen können. Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen vor allem die bezüglich des Bacterium dysenteriae Typus Flexner gemachten Beobachtungen; dieser Bazillus verursacht auch schwere, ja oft tötliche mit Vergiftungserscheinungen einhergehende Krankheitsbilder, ohne daß es bisher gelungen wäre, für diesen Typus des Bacterium dysenteriae ein lösliches Toxin nachzuweisen. Andererseits sind beim giftproduzierenden Typus Shiga-Kruse von vielen Autoren, so von Kruse und Shiga, von Conradi, v. Drigalski, Dopter und Vaillard, Neisser, Kraus und Dörr u. a. toxische Stoffe, die aus den Bakterienleibern stammen, nachgewiesen. Bezüglich der Auffassung der verschiedenen Autoren über diese giftigen Substanzen sei auf die Monographie von Dörr (Dysenterietoxin, Jena, Gustav Fischer 1907) verwiesen.

Das Dysenteriegift.

Der von Shiga und Kruse beschriebene Typus des Ruhrerregers ist als echter Toxinbildner anzusehen, wie das schon durch die Arbeiten der oben erwähnten Autoren sowie insbesondere durch die Mitteilungen von Lüdke, Lentz, Kikuchi, Rosenthal, Todd, Müller und vor allem von Kraus und Dörr festgestellt ist. Wird Bouillon geeigneter



Reaktion mit ihm beimpft und bei 37° bebrütet, so tritt in ihr ein für Kaninchen giftiges Produkt auf. Das zellfreie Filtrat der Bouillon wirkt nach 3—6 tägigem Wachstum nur in größeren Dosen; nach länger dauernder, z. B. 10 tägiger Bebrütung haben schon kleinere Dosen den Tod des Tieres zur Folge; bei noch länger dauerndem Wachstum nimmt die Giftigkeit weiter zu.

Eine Kultur auf Bouillon MARTIN ergab z. B. folgende Resultate:

Bouillon MARTIN, 6 Tage bebrütet, filtriert:

Kaninchen	2,0 ccm	intravenös;	Exitus nach 24 Stunden.
„	3,0 „	„	„ „ 18 „
„	4,0 „	„	„ „ 10 „

Dieselbe Bouillon nach 10 tägiger Bebrütung, filtriert:

Kaninchen	0,5 ccm	intravenös;	Exitus nach 2 1/2 Tag.
„	1,0 „	„	„ „ 24 Stunden.
„	2,0 „	„	„ „ 12 „
„	3,0 „	„	„ „ 12 „

Dieselbe Bouillon nach 15 tägiger Bebrütung, filtriert:

Kaninchen	0,1 ccm	intravenös;	überlebt.
„	0,25 „	„	Exitus nach 12 Stunden.
„	0,5 „	„	„ „ 12 „
„	0,1 „	„	„ „ 8 „

Dieselbe Bouillon nach 20 tägiger Bebrütung, filtriert:

Kaninchen	0,1 ccm	intravenös;	überlebt.
„	0,25 „	„	Exitus nach 2 1/2 Tagen.
„	0,5 „	„	„ „ 1 1/2 „
„	1,0 „	„	„ „ 1 „

Diese Zunahme der Giftigkeit erreicht im allgemeinen ihren Höhepunkt mit dem 15.—20. Tage der Bebrütung, um allmählich wieder abzunehmen. Doch kann die Giftigkeit auch in kurzer Zeit unter günstigen Bedingungen schon einen hohen Grad erreichen.

Filtriertes Bouillontoxin. Diphtheriebouillon, 4 Tage bebrütet, Oberflächenzüchtung:

Kaninchen 1:	0,5 ccm	intravenös;	Gelähmt nach 4 Tagen. Exitus nach 14 „ .
„ 2:	0.3 „	„	Exitus nach 6 „ . Pneumonie.
„ 3:	0,1 „	„	Exitus nach 6 „ . Typische Intoxikation.
„ 4:	0,05 „	„	Exitus nach 6 Tagen. Typische Wirkung.



Von besonderer Bedeutung für die Intensität der Giftproduktion ist die Bildung eines Kulturrasens auf der Oberfläche der Bouillon. Diese Kahmhaut kann eine verhältnismäßig erhebliche Dicke erreichen. Zur Darstellung des Giftes ist übrigens durchaus kein besonderer Nährboden erforderlich; es gelingt der Giftnachweis auch bei Wachstum auf gewöhnlicher Bouillon geeigneter Reaktion, so daß für praktische Zwecke der Immunisierung bei der Dysenteriegiftdarstellnng sowohl gewöhnliche, wie die für das Diphtheriegift übliche Bouillon verwendet werden kann. Zu achten ist vor allem auf eine alkalische Reaktion.

Gewöhnliche Bouillon, 6 Tage bebrütet, filtriert:

Kaninchen	2,0	ccm	intravenös;	Exitus	nach	2 1/2	Tagen.
,,	3,0	,,	,,	,,	,,	24	Stunden.
,,	4,0	,,	,,	,,	,,	48	,, .
,,	5,0	,,	,,	,,	,,	48	,, .

Gewöhnliche Bouillon, 10 Tage bebrütet, filtriert:

Kaninchen	0,5	ccm	intravenös;	Exitus	nach	48	Stunden.
,,	1,0	,,	,,	,,	,,	24	,, .
,,	2,0	,,	,,	,,	,,	36	,, .
,,	3,0	,,	,,	,,	,,	36	,, .

Gewöhnliche Bouillon, 15 Tage bebrütet, filtriert:

Kaninchen	0,5	ccm	intravenös;	Exitus	nach	3	Tagen.
,,	1,0	,,	,,	,,	,,	4	,, .
,,	2,0	,,	,,	,,	,,	48	Stunden.
,,	3,0	,,	,,	,,	,,	36	,, .

Gewöhnliche Bouillon, 20 Tage bebrütet, filtriert:

Kaninchen	0,1	ccm	intravenös;		überlebt.		
,,	0,25	,,	,,	Exitus	nach	3	Tagen.
,,	0,50	,,	,,	,,	,,	28	Stunden.
,,	1,00	,,	,,	,,	,,	24	,, .

Diese Versuchsprotokolle bestätigen die Empfänglichkeit des Kaninchens für das Dysenteriegift; sie zeigen ferner, daß für die Darstellung des Giftes nicht die Wahl der Bouillonart von ausschlaggebender Bedeutung ist; und schließlich resultiert daraus, daß die höchste Giftkonzentration gegen den 15.—20. Tag erreicht wurde. Nebenbei sei bemerkt, daß bei Tierversuchen ähnliche Resultate erreicht wurden mit den gleichen Bouillonarten, jedoch ohne Filtration, nachdem die Bouillonproben nur intensiv zentrifugiert wurden. Die Vergiftung tritt in gleicher Weise ein bei solchen filtrierten wie nicht filtrierten Bouillongiften, einerlei auf welchem Wege sie dem Körper einverleibt werden. Jedoch

ist das Eintreten der ersten Symptome und der Exitus beschleunigt bei intravenöser Einführung des Giftes im Gegensatz zur intraperitonealen und subkutanen Injektion. Auch sind für die Vergiftung auf subkutanem Weg außerordentlich viel größere Quantitäten Gift erforderlich wie folgende Versuche zeigen:

Kaninchen	1	0,3	ccm filtr. Toxin intravenös; Exitus nach 24 Std.
„	2	0,1	„ „ „ „ „ „ 2 Tg.
„	3	0,05	„ „ „ „ „ „ 7 „ . Pneumonie.
„	4	5,0	„ vom gleichen Toxin subkutan; Exitus nach 2 Tagen.
„	5	3,0	„ desgl. „ „ 2 „ .
„	6	2,0	„ „ „ „ 4 „ .
„	7	1,0	„ „ lebt.
„	8	0,5	„ „ Exitus nach 20 Tagen.
„	9	1,0	„ vom gleichen Toxin intraperitoneal; Exitus nach 9 Tagen.
„	10	0,5	„ desgl. lebt.
„	11	0,25	„ „ „ .

Daß die Giftigkeit der Bouillon bei noch längerer Bebrütung allmählich wieder abnimmt, wurde bereits erwähnt; trotzdem erlischt sie erst spät vollkommen. So hatte zum Beispiel ein auf dem gleichen Nährboden mit dem gleichen Stamm gewonnenes Gift nach einer Bebrütungsdauer von 63 Tagen noch eine typische Wirkung.

Bouillon Martin. Stamm Shiga. 63 Tage bebrütet, filtriert:

Kaninchen	0,2	ccm intravenös;	überlebt.
„	0,4	„ „	„ .
„	0,5	„ „	Exitus nach 6 Tagen. Sektion typisch.
„	0,75	„ „	überlebt.

Während also dieselbe Kultur nach 15- resp. 20tägigem Wachstum ein Kaninchen prompt tötet in einer Dose von 0,25 ccm, bleibt nach 63tägiger Bebrütung die 3fache Dose wirkunglos. — Nach 94tägigem Aufenthalt der Kultur bei 37° blieben Kaninchen, die auf gleiche Weise mit Dosen von 0,1; 0,5 und 1,0 ccm behandelt waren, völlig intakt. Doch beweist schon dieser eine Versuch die vielfach wiederholte Beobachtung der unsicheren Wirkung des Giftes bei verschiedenen Kaninchen annähernd gleichen Gewichtes, eine Tatsache, die sich nur durch indivi-

duelle Schwankungen in der Giftempfindlichkeit bei der gleichen Tierart erklären läßt. Obwohl die strenge Berücksichtigung des Tiergewichtes für die Toxindose mit Recht wegen der Ausschaltung unkontrollierbarer Fehlerquellen gefordert wird, so lassen sich doch bei genauer Berücksichtigung dieser Punkte die ungleichmäßigen Resultate infolge individueller Resistenzverschiedenheiten nicht völlig eliminieren. Als weiterer Beweis in dieser Hinsicht kann nach den zugrunde liegenden Versuchen folgendes gelten:

10tägige Kultur Shiga, zentrifugiert:

Kaninchen	0,5 ccm	intravenös;	überlebt.
„	1,0 „	„	Exitus nach 2 Tagen.
„	2,0 „	„	„ „ 11 „ .
„	3,0 „	„	überlebt.

Dieselbe Kultur, 15 Tage bebrütet, zentrifugiert, ergab folgende Werte:

Kaninchen	0,5 ccm	intravenös;	überlebt.
„	1,0 „	„	Exitus nach 12 Tagen.
„	2,0 „	„	„ „ 4 „ .
„	3,0 „	„	überlebt.

Völlig analoge Verhältnisse wurden mit filtrierten Bouillonkulturen erzielt.

3tägige Kultur Shiga, filtriert:

Kaninchen	2,0 ccm	intravenös;	Exitus nach 7 Tagen.
„	3,0 „	„	überlebt mehr als einen Monat.
„	4,0 „	„	Exitus nach 3 Tagen.
„	5,0 „	„	„ „ 21 „ . an Pneumonie.

Dieselbe Kultur 6 Tage bebrütet, filtriert, tötete in den gleichen Dosen sämtliche Tiere, und zwar mit der kleinsten Dose nach der längsten Krankheitsdauer von 36 Stunden. —

Daß die in Bouillon gebildeten Gifte sich, wie geschildert, verhalten, wurde in zahlreichen Versuchsreichen an Kaninchen immer wieder bestätigt. Es sei zur Stütze der ermittelten Tatsachen nur noch folgendes Protokoll zitiert:

Eine größere Quantität gewöhnlicher alkalischer Bouillon sowie Bouillon Martin werden in kleine Kölbchen abgefüllt, sterilisiert und dann mit dem Stamm „Shiga" beimpft. Nach 3-, 6-, 10-, 15- und 20tägiger Bebrütung wird ein Teil Bouillonkultur zentrifugiert und durch Zusatz von Toluol sterilisiert, der andere Teil jeder Probe durch Filtration mittels Berkefeldkerzen keimfrei gemacht.



Bouillon Martin 3 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 5 ccm i. v.; Exit. nach 13 Tg. Giftwirkung.
„ 2: 4 „ „ lebt.
„ 3: 3 „ „ lebt.
„ 4: 2 „ „ lebt.

Gewöhnliche Bouillon 3 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 5 ccm i. v.; lebt.
„ 2: 4 „ „ Exit. nach 1 Tag. Giftwirkung.
„ 3: 3 „ „ Exit. nach 1 Tag. Giftwirkung.
„ 4: 2 „ „ lebt.

Bouillon Martin 6 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 5,0 ccm i. v.; Exit. nach 2 Tg.
„ 2: 4,0 „ „ „ „ 2 „.
„ 3: 3,0 „ „ „ „ 3 „.
„ 4: 2,0 „ „ „ „ 3 „.

Gewöhnliche Bouillon 6 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 5,0 ccm i. v.; Exit. nach 14 Std.
„ 2: 4,0 „ „ „ „ 22 „.
„ 3: 3,0 „ „ „ „ 3 Tg.
„ 4: 2,0 „ „ „ „ 2 „.

Bouillon Martin 10 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 3,0 ccm. i. v.; Exit. nach 1 Tg.
„ 2: 2,0 „ „ „ „ 5 „.
„ 3: 1,0 „ „ „ „ 3 „.
„ 4: 0,5 „ „ „ „ 6 „.

Gewöhnliche Bouillon 10 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 3,0 ccm i. v.; lebt.
„ 2: 2,0 „ „ Exit. nach 14 Tg. Giftwirkung.
„ 3: 1,0 „ „ Exit. n. 24 Std.
„ 4: 0,5 „ „ lebt.

Bouillon Martin 15 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 3,0 ccm i. v.; Exit. nach 6 Tg.
„ 2: 2,0 „ „ „ „ 1 „.
„ 3: 1,0 „ „ „ „ 2 „.
„ 4: 0,5 „ „ lebt.

Gewöhnliche Bouillon 15 Tage zentrifugiert:

Kan. 1: 3,0 ccm i. v.; Exit. nach 2 Tg.
„ 2: 2,0 „ „ „ „ 4 „.
„ 3: 1,0 „ „ „ „ 11 „.
„ 4: 0,5 „ „ lebt.

Bouillon Martin 3 Tage filtriert:

Kan. 1: 5,0 ccm i. v.; Exit. nach 2 Tg.
„ 2: 4,0 „ „ „ „ 1 „.
„ 3: 3,0 „ „ „ „ 2 „.
„ 4: 2,0 „ „ „ „ 2 „.

Gewöhnliche Bouillon 3 Tage filtriert:

Kan. 1: 5,0 ccm i. v.; Exit. nach 21 Tg. (Pneumonie).
„ 2: 4,0 „ „ Exit. nach 2 „.
„ 3: 3,0 „ „ lebt
„ 4: 2,0 „ „ Exit. nach 9 „.



Bouillon Martin 6 Tage filtriert:	Gewöhnliche Bouillon 6 Tage filtriert:
Kan. 1: 4,0 ccm i. v.; Exit. nach 1 Tg.	Kan. 1: 5,0 ccm i. v.; Exit. nach 2 Tg.
„ 2: 3,0 „ „ „ „ 1 „.	„ 2: 4,0 „ „ „ „ 2 „.
„ 3: 2,0 „ „ „ „ 1 „.	„ 3: 3,0 „ „ „ „ 1 „.
	„ 4: 2,0 „ „ „ „ 2 „.

Bouillon Martin 10 Tage filtriert:	Gewöhnliche Bouillon 10 Tage filtriert:
Kan. 1: 3,0 ccm i. v.; Exit. nach 1 Tg.	Kan. 1: 3,0 ccm i. v.; Exit. nach 2 Tg.
„ 2: 2,0 „ „ „ „ 1 „.	„ 2: 2,0 „ „ „ „ 2 „.
„ 3: 1,0 „ „ „ „ 1 „.	„ 3: 1,0 „ „ „ „ 1 „.
„ 4: 0,5 „ „ „ „ 3 „.	„ 4: 0,5 „ „ „ „ 2 „.

Bouillon Martin 15 Tage filtriert:	Gewöhnliche Bouillon 15 Tage filtriert:
Kan. 1: 1,0 ccm i. v.; Exit. nach 1 Tg.	Kan. 1: 3,0 ccm i. v.; Exit. nach 2 Tg.
„ 2: 0,5 „ „ „ „ 2 „.	„ 2: 2,0 „ „ „ „ 2 „.
„ 3: 0,25 „ „ „ „ 1 „.	„ 3: 1,0 „ „ „ „ 5 „.
„ 4: 0,1 „ „ lebt.	„ 4: 0,5 „ „ „ „ 4 „.

Bouillon Martin 20 Tage filtriert:	Gewöhnliche Bouillon 20 Tage filtriert:
Kan. 1: 1,0 ccm i. v.; Exit. nach 4 Tg.	Kan. 1: 1,0 ccm i. v.; Exit. nach 2 Tg.
„ 2: 0,5 „ „ „ „ 1 „.	„ 2: 0,5 „ „ „ „ 2 „.
„ 3: 0,25 „ „ „ „ 3 „.	„ 3: 0,25 „ „ „ „ 4 „.
„ 4: 0,1 „ „ „ lebt.	„ 4: 0,1 „ „ „ „ 4 „.

Die bisher mitgeteilten Versuchsergebnisse beziehen sich sämtlich auf den gleichen Dysenterie-Bakterienstamm Shiga. Dieser Stamm wurde fortdauernd auf seine Fähigkeit der Giftbildung kontrolliert und dabei eine bemerkenswerte Konstanz bei Züchtung auf Nährböden gleicher Reaktion konstatiert. Die Reaktionsbreite des Nährbodens, innerhalb deren eine mittlere Giftproduktion stattfindet, ist übrigens nicht sehr eng begrenzt. Untersuchungen auf Nährböden bekannter Reaktion bewiesen, daß auf saurem Nährboden nur wenig Gift gebildet wird, während die Giftigkeit bis zu einem bestimmten Alkaleszenzgrad, bezüglich dessen die Ergebnisse mit denen von Kraus und Dörr harmonierten, ständig zunimmt. So wurden z. B. 3 Bouillonkolben bekannter Reaktion mit dem gleichen Stamm geimpft und nach gleich langer 20 tägiger Bebrütung durch Filtration keimfrei gemacht. Die erste Bouillonprobe war sauer (Zusatz von 6,0 ccm 10 proz. Salzsäure chemisch rein [spezifisches Gewicht = 1,21] pro 1 Liter vom Lackmusneutralpunkt), die zweite lackmusneutral, die dritte deutlich alkalisch (4,0 ccm 10 proz. Sodalösung pro 1 Liter vom Lackmusneutralpunkt). Unsere Auswertungen des



Serums zeigen im Gegensatz zu Dörr's in gleicher Anordnung ausgeführten Versuchen in den vorliegenden Versuchsreihen an Mäusen keine auffallenden Verschiedenheiten.

Probe I (sauer):

Maus 1:	1,0 ccm	intraperitoneal;	schwerkrank nach 2 Tagen, erholt sich, lebt.
„ 2:	0,5 „	„	Exitus nach 2 Tagen.
„ 3:	0,25 „	„	„ „ 2 „ .
„ 4:	0,1 „	„	lebt.

Probe II (lackmusneutral):

Maus 1:	1,0 ccm	intraperitoneal;	Exitus nach 3 Tagen.
„ 2:	0,5 „	„	„ „ 4 „ .
„ 3:	0,25 „	„	„ „ 4 „ .
„ 4:	0,1 „	„	„ „ 4 „ .

Probe III (alkalisch):

Maus 1:	1,0 ccm	intraperitoneal;	Exitus nach 2 Tagen.
„ 2:	0,5 „	„	„ „ 4 „ .
„ 3:	0,25 „	„	„ „ 4 „ .
„ 4:	0,1 „	„	„ „ 4 „ .

Obwohl also die Reaktion der Ausgangsnährböden verschieden war, produzierte der untersuchte Stamm annähernd gleiche Giftquantitäten. — In gleicher Weise wurden vom Stamm Flexner 3 Proben hergestellt; von diesen wirkte nur die Probe I (sauer) auf Mäuse toxisch in einer Quantität von 1,0 ccm intraperitoneal. Die übrigen Filtrate waren in Dosen von 1,0—0,1 ccm unwirksam.

Um die Wirkung der verschiedenen Alkaleszenzgrade auf die Giftproduktion in anderer Versuchanordnung zu prüfen, wurde Diphtheriebouillon, die an sich deutlich alkalisch war (Lackmusneutralpunkt; Zusatz von 27,0 ccm $^1/_{10}$ Normallauge pro 1 Liter) in Kölbchen abgefüllt und folgende Reaktionsstufen hergestellt:

	Tötliche Dose nach 20tägiger Bebrütung für Kaninchen	Mäuse
Probe I ohne Zusatz	0,1 ccm i. v.	0,1 ccm intraperitoneal.
„ II Zusatz von 0,3 ccm $^1/_{10}$ Normallauge auf 100 ccm	0,25 „ „	0,25 „ „ .
„ III Zusatz von 0,8 ccm $^1/_{10}$ Normallauge auf 100 ccm	0,25 „ „	0,1 „ „ .
„ IV Zusatz von 1,2 ccm $^1/_{10}$ Normallauge auf 100 ccm	0,25 „ „	0,1 „ „ .
„ V Zusatz von 1,7 ccm $^1/_{10}$ Normallauge auf 100 ccm	0,5 „ „	0,25 „ „ .
„ VI unverändert	0,25 „ „	0,1 „ „ .



Die tötliche Dose eines auf Diphtheriebouillon hergestellten Giftes für ein ausgewachsenes Kaninchen betrug nach 3 wöchentlicher Bebrütung konstant höchstens 0,25 ccm, in einem Drittel der Proben 0,1 ccm bei intravenöser Einverleibung; unter günstigen Umständen war die Dosis letalis minima 0,05 ccm für ein ausgewachsenes Kaninchen von 2000 g Körpergewicht bei intravenöser Einspritzung. Annähernd ebenso stark war die Toxinproduktion bei anderen Stämmen des gleichen Typus Shiga-Kruse. Auch hier wurde in der Regel bei gleichen äußeren Bedingungen als höchste Grenzdosis 0,25 ccm erreicht.

Die Vergiftungssymptome, welche das Dysenteriegift bei Kaninchen verursacht, sowie die von ihm erzeugten pathologischen Veränderungen sind von KRUSE, KRAUS und DÖRR u. a. und in diesem Hefte von GUGGISBERG so ausführlich beschrieben worden, daß eine Schilderung derselben hier unterbleiben kann. In einem Punkt müssen wir KRUSE besonders beipflichten; die von DÖRR konstatierten starken Veränderungen am Darm der Kaninchen waren bei unseren Experimenten, die sich auf mehr als 400 Kaninchen erstreckten, zwar in einer Anzahl von Fällen gleichfalls nachweisbar, bei der Mehrzahl der unter typischen Vergiftungserscheinungen verendeten Tiere aber nur in geringer Intensität. Ob diese Tatsache durch die Verschiedenheit der zur Giftproduktion verwendeten Stämme zu erklären ist, erscheint zweifelhaft, da unsere Versuche mit Dysenteriestämmen verschiedener Provenienz angestellt wurden. Vielleicht spielt die Kaninchenrasse, gleichzeitige Coccidiosis oder abgelaufene Coccidieninfektion eine gewisse Rolle bei der Entstehung starker Veränderungen am Darm. Bezüglich der pathologisch-anatomischen Veränderungen des Zentralnervensystems sei auf die Mitteilungen von GUGGISBERG verwiesen. —

Zwei Punkte verdienen noch besondere Erwähnung, wenn wir die Beobachtungen über Dysenterie-Intoxikation der Kaninchen abschließen wollen: der eine ist die schon wiederholt betonte ungleichmäßige Empfänglichkeit der Tiere. Bisweilen erzielt man außerordentlich gleichmäßige Versuchsreihen, plötzlich versagt das Gift. auch in großer Dosis, aus unkontrollierbaren Gründen. Der zweite Punkt betrifft den schon von DÖRR beschriebenen protrahierten Verlauf der Dysenterievergiftung bei Kaninchen. Während DÖRR nach 6—8 Tagen den Tod noch eintreten sah, wurde von uns der typische Vergiftungsverlauf nach einer mehrtägigen Inkubationsdauer scheinbaren Wohlbefindens beobachtet, der erst nach 12, ja sogar 15 Tagen den Tod der Tiere herbeiführte. Die Sektion ergab das für Dysenterie bei Kaninchen typische Bild. Unter Umständen können Darm- oder Lähmungserscheinungen völlig fehlen; das Tier geht lediglich unter marantischen Symptomen zu Grunde, die vielleicht hie und

da das Auftreten eines komplizierenden Prozesses (Pneumonie usw.) erleichtern. Besitzt das Tier genügende Widerstandskraft, so kann es die Vergiftung überwinden. Obwohl es schon an einem Tag gelähmt, mit starkem Durchfall, auf der Seite liegt, kann man es am Tag darauf wesentlich gebessert antreffen. Entweder schreitet dann die Besserung bis zur vollen Genesung fort, oder das Tier geht schließlich doch noch an zunehmendem Marasmus zugrunde. Besondere Erwähnung verdient noch die Tatsache, daß sowohl bei Kaninchen wie bei Mäusen im Laufe der zahlreichen Versuche hie und da der akute Eintritt der Lähmungserscheinungen beobachtet werden konnte; ausgelöst wurde das Auftreten dieser Symptome durch die Abwehrbewegungen der Versuchstiere, wenn sie am Rückenfell (Kaninchen) oder am Schwanz (Mäuse) zur Kontrollierung aus den Käfigen herausgehoben wurden.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit der Dysenterie-Kachexie bieten Kaninchen dar, die mit Produkten des als atoxisch geltenden Typus Flexner vorbehandelt wurden. Denn eine toxische Wirkung des Typus Flexner war bei unseren Versuchen unverkennbar. Gelingt der Giftnachweis, so ist damit ein schädigender Faktor des Krankheitserregers ermittelt. Ausdrücklich sei hier der Vorbehalt gemacht, daß die nur in geringem Umfange vorgenommenen Versuche keinen bindenden Schluß zulassen, ob das nachgewiesene Gift ein echtes Toxin, ein Endotoxin oder was sonst sei. Es genügt die Feststellung, daß man mit sterilen Produkten des Dysenterieerregers auch vom Typus Flexner Krankheits- resp. Vergiftungserscheinungen beim Tier hervorrufen kann. Doch spricht die Gewinnung der toxischen Substanz eher gegen ein echtes Toxin. Die Protokolle der Versuche werden weiter unten Erwähnung finden.

Versuche an Meerschweinchen.

Neben den Wirkungen des Dysenteriebouillontoxins auf Kaninchen wurden in ausgedehntestem Maße die Versuche an Meerschweinchen variiert, deren Empfänglichkeit für das Dysenteriegift längere Zeit der Gegenstand gewisser Meinungsverschiedenheiten gewesen ist. Unsere Versuchsergebnisse bestätigen durchaus den von Kraus und Dörr vertretenen Standpunkt. Das Meerschweinchen ist für das Studium des Dysenteriegiftes durchaus ungeeignet. Daß es unter bestimmten Bedingungen gelingt, auch Meerschweinchen mit Kulturen des Dysenteriebazillus, besonders bei Kombination von Ruhr-Giften mit lebenden Dysenteriebazillen zu töten, ist nicht zu bestreiten. Doch sind die Wirkungen ganz außerordentlich inkonstant und lassen sich bei weitem nicht mit der Wirkung des Dysenteriegiftes auf Kaninchen ver-



gleichen. Man gebraucht sehr große Dosen des Giftes, und trotzdem bleiben die Meerschweinchen häufig am Leben.

Wie schon oben erwähnt, wurde die Empfänglichkeit der Meerschweinchen für das Dysenteriegift, sowie für die lebenden und abgetöteten Dysenterieerreger untersucht. Bekanntlich haben KRUSE und seine Schüler zuerst und nach ihm einige andere Autoren das Meerschweinchen beim experimentellen Studium der epidemischen Ruhr bevorzugt. Trotz ausgedehnter und wiederholter Versuche gelang es uns nicht, die Ergebnisse von KRUSE zu bestätigen; es ist im Gegenteil in Übereinstimmung mit DÖRR zu konstatieren, daß das Meerschweinchen sowohl gegen das Bouillongift, wie gegen alle andern hier erwähnten toxischen Substanzen des Ruhrerregers eine sehr hohe, aber nicht ganz gleichmäßige Resistenz besitzt. — Unter diesen Umständen erschien eine Beobachtung von PANE und LOTTI von besonderem Interesse. Es gelang den genannten Autoren nämlich unter KRUSE's Leitung, die Aggressivität der Extrakte aus Ruhrbazillen nachzuweisen, d. h. durch gleichzeitige oder vorherige Injektion von Extrakten des Dysenteriebazillus in die Peritonealhöhle wurden untertötliche Dosen lebender Kultur unter massenhafter Vermehrung der Keime zu tötlichen. „Unter dem Einfluß von 1 ccm Aggressin (= 1 Agarkultur + 1,00 ccm 0,8 proz. physiologische Kochsalzlösung, 2 St. bei 60—65°, dann durch Zentrifugieren von den Bakterienzellen befreit; tötliche Dose für Meerschweinchen 1,0 ccm intraperitoneal), war schon der tausendste Teil der tötlichen Gabe Ruhrbazillen, der allein für sich in kürzester Zeit aus der Bauchhöhle verschwinden würde, imstande, sich unaufhaltsam bis zum Tode des Tieres zu vermehren." — Obwohl ein auf die skizzierte Weise hergestelltes Aggressin das von uns als „Waschwassergift" bezeichnete Toxin enthält und demgemäß starke toxische Wirkungen entfaltet, soll nach PANE und LOTTI der Giftgehalt nicht den aggressiven Einfluß bedingen, weil man nämlich auch bei Einspritzung von Bruchteilen der tötlichen Dose des Aggressins die aggressive Wirkung beobachten kann, sondern die Aggressine BAILS. Die Giftigkeit des PANE-LOTTI'schen Aggressins wird durch Verdünnung herabgesetzt. Diese Wirkung kombinierter Anwendung von Aggressin und lebenden Bakterien könnte eine große praktische Bedeutung gewinnen. Würden sich die Resultate von PANE und LOTTI als gleichmäßige und sichere Versuchsergebnisse bestätigen lassen, so wäre damit eine tierexperimentelle Basis für die Auswertung des Dysenterieserums gegeben, und zwar würde es unter Umständen möglich sein, die verschiedenen Immunitätsfaktoren des Serums gleichzeitig zu ermitteln, weil nicht nur die antitoxische und antiaggressive Wirkung, sondern vor allem auch die antiinfektiöse Fähigkeit eines Serums sich feststellen ließe. — Alle diese Erwartungen konnten sich nun trotz vielfacher



Modifikation der Versuchsanordnung nicht bestätigt werden. Denn die aggressive Eigenschaft der verschiedensten Extrakte aus Ruhrbakterien unterliegt nach unseren zahlreichen Versuchen absolut unkontrollierbaren Schwankungen. Weder die Dosierung des Extraktes, der Ort der Applikation, die Zeit derselben in bezug auf die Einverleibung der lebenden Kultur, die Dosierung der letzteren, die Wahl der Tiere, die Kontrolle des Peritonealexsudates zu den verschiedensten Zeiten innerhalb der nächsten 48 Stunden, die Verwendung verschiedener Stämme ergaben uns einen zuverlässigen Weg, durch Kombination von Extrakt und untertötlicher Dose lebender Kultur unter Bakterienvermehrung den Tod des Tieres herbeizuführen. Da bei Meerschweinchen sämtliche Versuchsanordnungen auch bei Anwendung verschiedener Stämme zu inkonstanten Resultaten führten, wurden die Versuche an Kaninchen wiederholt, jedoch auch hier ohne besseren Erfolg. Es erscheint uns unter diesen Umständen überflüssig, unsere sämtlichen Versuchsprotokolle mitzuteilen und wir beschränken uns deshalb auf die Wiedergabe einiger Versuchsanordnungen. Der von uns als Aggressin bezeichnete Extrakt war mit destilliertem Wasser durch zweitägiges Schütteln gewonnen. Die Einzelheiten des Verfahrens sind oben erwähnt. Es wurden die Versuche, bei denen zwischen der Einspritzung des Aggressins und der Kultur verschiedene Zeitintervalle eingehalten wurden, in den folgenden Variationen ausgeführt:

1. Aggressin in fallenden Dosen subkutan (2,0—0,5 ccm). Lebende Kultur in fallenden Dosen intraperitoneal. (2 Ösen — $^1/_{20}$ Öse).
2. Aggressin in konstanter Menge subkutan (1.0 ccm). Lebende Kultur in fallenden Mengen (1, $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_5$ Öse) intraperitoneal.
3. Waschwassergift, sonst wie 1 und 2.
4. Aggressine vier verschiedener Stämme gegen die verschiedenen Stämme im Wechsel. Aggressin 1,0 ccm subkutan. Eine Stunde später $^1/_{20}$ Öse lebender Kultur.
5. Wie 4, aber $^1/_5$ Öse lebender Kultur.
6. Wie 4 und 5, aber größere Quantitäten Aggressin (bis 3,0 ccm).
7. Versuche wie vorher, aber mit einem Aggressin, das nur sechs Stunden geschüttelt war.
8. Die gleichen Versuche an Mäusen.
9. An Stelle des Aggressins wurden die Bakterienextrakte nach der Methode von Neisser-Shiga hergestellt und in Mengen von 1,5—0,25 ccm und gleichzeitig $^1/_{20}$ Öse lebender Kultur intraperitoneal eingespritzt.
10. Wie 9, aber $^1/_5$ Öse lebende Kultur.
11. An Stelle des Aggressins Anwendung bei 60° abgetöteter Agarkulturen.
12. Versuchsanordnung nach Pane-Lotti. —

Es wurde in diesen Versuchen beobachtet, daß bisweilen die Versuchstiere unter ungeheurer Bakterienvermehrung zugrunde gehen, aber im gleichen Versuch verenden andere mit fast steriler Bauchhöhle unter Intoxikationssymptomen; oder trotz anfänglicher Bakterienvermehrung überwindet das Versuchstier die Infektion und Intoxikation und wird wider Erwarten gesund. Die Versuche ergaben selbst unter sonst gleichen Bedingungen ganz unregelmäßige Reihen. Aus ihnen ergibt sich die Folgerung:

Die kombinierte Anwendung von Dysenterieextrakten und lebenden Dysenteriebakterien führt nur in ganz inkonstanter, unbeeinflußbarer Weise zum Tod der Meerschweinchen unter Bakterienvermehrung. Deshalb ist auch diese Anwendung des Meerschweinchens für das Studium der Dysenteriebakterien und ihrer Gifte ungeeignet.

Versuche an Mäusen.

Von kleineren Versuchstieren eignet sich für die Auswertung des Dysenteriebouillontoxins vor allem die weiße Maus. Kraus und Dörr haben an Mäusen die Wirkung des Immunserums gegenüber lebenden Kulturen geprüft, halten aber, worauf später noch näher einzugehen sein wird, diese Tierart nicht für genügend empfänglich und haben diese Versuche deshalb aufgegeben. Besonders ist eines zu betonen: die außerordentlich gleichmäßige Empfänglichkeit der weißen Mäuse für Ruhrgift; Unregelmäßigkeiten in den Versuchsreihen kommen bei der intraperitonealen Einspritzung von Bouillontoxin nur dann vor, wenn Mäuse von sehr verschiedener Größe benutzt werden. Der Verlauf der Dysenterievergiftung ähnelt dem bei Kaninchen. Zirka 36 Stunden nach der Injektion, bei Überschreitung der einfach tötlichen Dose noch früher, sitzen die Mäuse mit struppigem Fell zusammengekauert da; von den hinteren Extremitäten sich meistens ausbreitend, beginnt die Lähmung, die aber infolge des bald eintretenden Todes häufig nicht voll zur Entwicklung kommt. Das Sektionsbild zeigt nicht so viel Veränderungen wie bei den Kaninchen. Die Organe der Brusthöhle sind normal; die Bauchhöhle enthält etwas reichlicher seröse Flüssigkeit als bei normalen Tieren mit etlichen Leukozyten und roten Blutkörperchen. Auffallend ist die Größe der blutreichen Milz und Leber. Wird die Sektion kurz nach dem Exitus vorgenommen und währte die Agonie nicht zu lange, so werden die Organe sowie das Peritonealexsudat steril gefunden. Die Blase ist häufig stark gefüllt. Die Injektion der Darmserosa ist nur geringfügig. Die Mäuse erliegen dem Gift sowohl bei intraperitonealer wie subkutaner Einverleibung. Von den zahlreichen Versuchsprotokollen seien einige als Beispiel mitgeteilt:



Dysenteriebouillontoxin, durch 20 Tage währende Oberflächenzüchtung der Ruhrbazillen auf Diphtheriebouillon und nachfolgende Filtration gewonnen.

Tötliche Dose für Kaninchen intravenös 0,05—0,1 ccm.

Maus	Dosis		Applikation				
Maus 1:	0,3	ccm	intraperitoneal;	Exitus	nach	3	Tagen.
„ 2:	0,2	„	„	„	„	3	„ .
„ 3:	0,1	„	„	„	„	3	„ .
„ 4:	0,05	„	„	lebt			

Nicht filtriertes, durch Toluol sterilisiertes Dysenteriebouillontoxin (20tägige Bebrütung).

Tötliche Dose für Kaninchen 0,5 ccm intravenös.

Maus	Dosis		Applikation	Ergebnis
Maus 1:	0,5	ccm	intraperitoneal:	Exitus nach 7 Tagen.
„ 2:	0,3	„	„	krank nach 2 Tagen, erholt sich, lebt.
„ 3:	0,1	„	„	wenig krank, lebt.

Filtriertes Dysenteriebouillontoxin, unter Toluol.

Tötliche Dose für Kaninchen 0,1 ccm intravenös.

Maus	Dosis		Applikation				
Maus 1:	0,5	ccm	intraperitoneal;	Exitus	nach	3	Tagen.
„ 2:	0,3	„	„	„	„	3	„ .
„ 3:	0,1	„	„	„	„	4	„ .
„ 4:	0,05	„	„	„	„	4	„ .

Auch subkutan hatten auf gleiche Weise hergestellte Gifte eine starke Wirkung, z. B.:

Maus	Dosis		Applikation				
Maus 1:	0,5	ccm	subkutan;	Exitus	nach	2	Tagen.
„ 2:	0,2	„	„	„	„	1	Tag.
„ 3:	0,1	„	„	„	„	3	Tagen.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Kaninchen sind aber bei subkutaner Einverleibung die letalen Dosen nicht sehr verschieden von denjenigen, die bei intraperitonealer Einspritzung die Tiere töten.

Dysenteriebouillontoxin durch Oberflächenzüchtung auf Diphtheriebouillon gewonnen.

Maus	Dosis		Applikation				
Maus 1:	0,3	ccm	intraperitoneal;	Exitus	nach	3	Tagen.
„ 2:	0,1	„	„	„	„	6	„ .
„ 3:	0,05	„	„	„	„	5	„ .
„ 4:	0,3	„	subkutan	„	„	4	„ .
„ 5:	0,1	„	„	„	„	5	„ .
„ 6:	0,05	„	„	„	„	5	„ .

Für das Dysenteriegift sind im Verhältnis zu ihrer Empfänglichkeit für andere Bakterientoxine und Endotoxine die Ziegen wenig



empfänglich, während zu den hochempfindlichen Tieren die Pferde gerechnet werden müssen, eine Tatsache, die bei der Besprechung der Immunisierung noch besonders gewürdigt werden muß. —

Haltbarkeit und Widerstandsfähigkeit des Giftes.

Das keimfrei gewonnene Gift läßt sich längere Zeit konservieren, erleidet aber eine nicht unbedeutende Einbuße seiner Wirkung. Zusätze von Chemikalien scheinen keinen Nachteil zu haben. Phenol, Thymol, Chloroform und Toluol haben keinen stark schädigenden Einfluß. Ein filtriertes Toxin verliert in der ersten Zeit von seinem Wert, bleibt aber dann längere Zeit stationär.

Ein Gift, das durch Züchtung auf gewöhnlicher Bouillon ohne Oberflächenwachstum gewonnen war, wurde durch Toluolzusatz sterilisiert (nicht filtriert) und tötete ein Kaninchen bei intravenöser Injektion in einer Dose von 0,5 ccm. Nach 3 Monaten wurde es in gleicher Weise geprüft.

Kaninchen	1: 2,0	ccm intravenös;	Exitus	nach	2 Tagen.
„	2: 1,0	„ „	„	„	1 Tag.
„	3: 0,5	„ „	„	„	17 Tagen an Pneumonie.

Ein anderes Toxin, durch Züchtung auf Diphtheriebouillon mit Oberflächenwachstum dargestellt, filtriert und ohne Zusatz konserviert, hatte eine tötliche Dose für Kaninchen von 0,1 ccm. Nach 2 ½ Monaten ergaben sich folgende Werte:

Kaninchen	1: 0,5	ccm intravenös;	Exitus	nach	2 Tagen.
„	2: 0,25	„ „	„	„	5 „ .
„	3: 0,1	„ „	„	„	2 „ .

Das Gift hatte also nicht verloren.

Ein auf Diphtheriebouillon mit Oberflächenzüchtung dargestelltes, filtriertes Dysenterietoxin, tötete ein Kaninchen in einer Menge von 0,25 ccm intravenös. Nach 2 ½ Monaten wurde die Auswertung an Kaninchen und Mäusen wiederholt.

Kaninchen	1: 1,0	ccm intravenös;	Exitus	nach	2 Tagen.
„	2: 0,5	„ „	„	„	2 „ .
„	3: 0,25	„ „	„	„	3 „ .

Für Mäuse wurde die tötliche Dose bei 0,1 ccm intraperitoneal konstatiert.

Von größerem Nachteil für das Ruhrgift dagegen sind die längere Einwirkung des Tageslichtes, des Sauerstoffes und der Wärme. Bei



Zimmertemperatur im Dunklen aufbewahrt, schwächt sich das Gift beträchtlich ab. Von manchen Autoren, die das Dysenterietoxin experimentell untersuchten, so von Kraus und Dörr, wird seine Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Faktoren gerühmt, besonders gegen Wärme. Diese Eigenschaft konnte von aus in wiederholten Versuchen nur in beschränktem Maße konstatiert werden. Ein filtriertes Gift, das ein Kaninchen von 2000 g in einer Quantität von 0,1 g bei intravenöser Applikation nach 2 Tagen tötete, wurde während 2 Minuten gekocht (ca. 98° C).

Kaninchen 1: 2,0 ccm intravenös; Exitus nach 17 Tagen.
„ 2: 1,0 „ „ „ „ 10 „ .
„ 3: 0,5 „ „ lebt.

Es war also durch die Erhitzung eine intensive Abschwächung des Giftes eingetreten, die selbst bei 20facher Dose nicht mehr eine typische Vergiftung, sondern nur ein marantisches Zugrundegehen der Tiere zur Folge hatte. Noch drastischer äußerte sich die Abnahme der Toxizität an weißen Mäußen. Drei Mäuse wurden mit dem filtrierten, nicht erhitzten Toxin intraperitoneal injiziert.

Maus 1: 0,5 ccm intraperitoneal; Exitus nach 2 Tagen.
„ 2: 0,3 „ „ „ „ 2 „ .
„ 3: 0,1 „ „ „ „ 2 „ .

Das gleiche 2 Minuten lang gekochte Gift ergab bei intraperitonealer Injektion folgendes Resultat:

Maus 7: 0,8 ccm intraperitoneal; lebt.
„ 8: 0,5 „ „ „ .
„ 8: 0,1 „ „ „ .

Ebensowenig wie eine Resistenz gegen Hitze nachzuweisen war, gelang es auch nicht durch Erhitzung ein Resultat zu erzielen, aus dem auf die Anwesenheit zweier verschiedener Komponenten des Toxins, wie sie von Kruse als Kaninchen- resp. als Meerschweinchengift beschrieben sind, geschlossen werden konnte. — Es erwies sich, wie bei allen andern oben erwähnten Versuchen schon konstatiert wurde, das Gift bei Meerschweinchen wenig wirksam, so daß ein Kontrast zwischen normalem und erhitztem Toxin überhaupt nicht zu Tage trat.

A. Filtriertes nicht erhitztes Gift.

Meerschweinchen 1: 2,0 ccm intraperitoneal; lebt.
„ 2: 1,0 „ „ lebt.
„ 3: 0,5 „ „ Exitus n. 9 Tagen. Abmagerung, Sektion negativ. Giftwirkung.



B. Dasselbe Gift 2 Minuten gekocht.

Meerschweinchen	4: 2,0 ccm	intraperitoneal;	Exitus nach 14 Tagen. Giftwirkung.
„	5: 1,0 „	„	Exitus nach 9 Tagen. Giftwirkung.
„	6: 0,5 „	„	Exitus nach 7 Tagen. Giftwirkung.

Versucht man in gleicher Weise, wie es für das Tetanus- und Diphtherietoxin gilt, aus der filtrierten, das Dysenteriegift enthaltenden Bouillon das Gift durch Schwefelammonium auszufällen, so erhält man einen Niederschlag, der äußerlich durchaus anderen auf demselben Wege gewonnenen Giften gleicht. Der Niederschlag wurde mit einem Platinspatel gesammelt, nach Möglichkeit vom Schwefelammonium befreit, getrocknet und pulverisiert. Das Trockentoxin wurde im frischen Zustand und nach dreimonatlicher Aufbewahrung auf seinen Giftwert untersucht und ergab in 1proz. Lösung bei Kaninchen subkutan und intravenös, bei Mäusen subkutan und intraperitoneal injiziert, annähernd gleiche Resultate. Die Konservierung des Dysenteriegiftes im Trockenzustande ist demnach zu empfehlen. Die betreffenden Untersuchungen wurden von Herrn Dr. F. Krumbein ausgeführt.

Die Giftproduktion des Dysenterieerregers vom Typus Shiga-Kruse läßt sich, wie schon aus den Untersuchungen von Kruse, Shiga, Rosenthal, Conradi, Todd, Kraus und Dörr hervorgeht, an Filtraten von Bouillonkulturen nachweisen. Da aber auch die Agarkulturen giftig sind, so entsteht nun die Frage, ob die Toxizität der Agar- und Bouillonkulturen auf den gleichen Giften beruht, oder ob neben sezernierten Toxinen noch ein Endotoxin vorhanden ist. Zur Beantwortung dieser Frage dienten Versuche, wie sie u. A. von Dörr angestellt wurden und welche gezeigt haben, daß sich durch Auswaschen junger Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung ein filtrierbares Gift gewinnen läßt. Zum Nachweis benutzt man zweckmäßig Massenkulturen, die man in großen Agarflaschen durch 24stündige Bebrütung erzielt. In den vorliegenden Versuchen wurde zur Herstellung dieses „Waschwassergiftes" stets eine große Kulturflasche mit einer Oberfläche von 200 cm² mittelst 30 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen und durch scharfes Zentrifugieren von der Hauptmenge der Bakterien befreit; die klare Flüssigkeit wurde dann vermittelst Filtration durch Berkefeldkerzen keimfrei gemacht. — Dieses mit physiologischer NaCl-Lösung aus Agarkulturen extrahierte Gift, für welches im folgenden stets die Bezeichnung „Waschwassergift" gebraucht werden soll, hatte bei den verschiedenen Versuchstieren in so geringen Mengen toxische

Wirkungen, daß man dasselbe in Analogie setzen oder gar als identisch mit dem Bouillongift halten muß. Es wird dies bestätigt durch die Resultate zahlreicher Versuche, von denen nur eine beschränkte Anzahl Protokolle hier Platz finden kann. Wie aus den späteren Serum-Versuchen hervorgeht, muß neben dem an den Bakterienzellen haftenden und auch in ihnen vorhandenen Toxin noch ein spezifisches toxisches Prinzip, welches nur in den Bakterienzellen gelegen und daher als Endotoxin zu bezeichnen ist, angenommen werden.

„Waschwassergift Stamm Rom“:

Kaninchen	1:	1,0	ccm	intravenös;	Exitus	nach	2	Tagen.
„	2:	0,5	„	„	„	„	2	„ .
„	3:	0,25	„	„	„	„	3	„ .

„Waschwassergift Stamm Shiga“:

Kaninchen	1:	0,5	ccm	intravenös;	Exitus	nach	1	Tag.
„	2:	0,25	„	„	„	„	3	„ .
„	3:	0,1	„	„	„	„	11	„ .

Daß jedoch auch dieses Gift bei Kaninchen keine gleißmäßigen Wirkungen hat, beweist folgender Versuch:

„Waschwassergift Stamm Neisser“:

Kaninchen 1: 2,0 ccm i. v.; Gewicht 2060 g, Exitus nach 1 Tag, Gewicht des Kadavers 1940 g.
„ 2: 1,0 „ „ „ 1860 „ nach 1 Tag starker Durchfall.
„ nach 2 Tagen 1620 g, Besserung.
„ „ 6 „ 1550 „ Befinden normal.
„ „ 11 „ 1550 „ normal.
Einige Zeit später gesund ausrangiert, lebt.
„ 3: 0,5 „ „ Gewicht 1960 g, Exitus nach 1 Tag, Gewicht des Kadavers 1870 g.

Das gleiche Gift war, wie überhaupt jedes „Waschwassergift“ des Dysenterieerregers vom Typhus Shiga-Kruse, auf Mäuse stark wirksam.

Maus	1:	1,0	ccm	intraperitoneal;	Exitus	nach	1	Tag.
„	2:	0,5	„	„	„	„	1½	„ .
„	3:	0,25	„	„	„	„	1½	„ .

Eine andere Versuchsreihe mit einem Gift vom Stamm „Shiga“ ergab folgende Werte:

Maus	1:	0,5	ccm	intraperitoneal;	Exitus	nach	1	Tag.
„	2:	0,5	„	„	„	„	2	„ .
„	3:	0,25	„	„	„	„	1	„ .
„	4:	0,25	„	„	„	„	1	„ .



Maus 5:	0,1	ccm	intraperitoneal;	Exitus nach 2 Tagen.
„ 6:	0,1	„	„	„ „ 4 „
„ 7:	0,05	„	„	„ „ 4 „
„ 8:	0,05	„	„	lebt
„ 9:	0,025	„	„	lebt
„ 10:	0,025	„	„	lebt

Die bisher geschilderten Versuche beweisen die spezifische Giftigkeit der filtrierten wie nicht filtrierten sterilen Bouillonkultur, sowie des Waschwassers von frischen Agarkulturen. Ergänzend sei noch erwähnt, daß außer dem Dysenteriebazillus vom Typus Shiga-Kruse auch der Typus Flexner sowie der Diphtherie-, Milzbrand-, Typhus- und Paratyphusbazillus in die Untersuchungen auf „Waschwassergifte“in gleicher Weise einbezogen wurden.

Das „Flexner-Waschwassergift“ wurde im Gegensatz zu dem vom Typus Shiga-Kruse nur mit 10,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, war also noch konzentrierter und ergab bei Kaninchen folgende Werte, aus denen auch die viel geringere Giftproduktion des Bazillus Flexner hervorgeht.

Kaninchen 1;	5,0 ccm i. v.;	Gewicht	1840 g,	beginnende Lähmung am Tag nach der Injektion.
		„	1500 „	nach 5 Tagen. Lähmung vollkommen. Exitus 6 Tage nach der Injektion Sektionsbild typisch.
„ 2:	4,0 „ „	„	1780 „	am Tage darauf beginnende Lähmung.
		„	1380 „	nach 5 Tagen. Scheinbare Besserung. Exitus n. 8 Tagen, Sektionsbild typisch.
„ 3:	3,0 „ „	„	2100 „	Gewichtsabnahme 200 g, erholt sich, lebt.
„ 4:	2,0 „ „	„	2100 „	Gewichtsabnahme 120 g, erholt sich, lebt.
„ 5:	1,0 „ „	„	1900 „	Gewichtsabnahme 120 g, lebt.

Für Mäuse war das „Waschwassergift Flexner“ wenig wirksam.

Maus 1:	1,0	ccm	intraperitoneal;	Exitus nach mehr als 4 Wochen.
„ 2:	0,5	„	„	„ „ 1 Tag
„ 3:	0,25	„	„	krank, erholt sich, lebt.

Völlig negativ dagegen blieben die Versuche mit den in gleicher Weise hergestellten Extrakten aus Kulturen des Milzbrand-, Typhus- und Paratyphusbazillus, welche an Kaninchen in Mengen von 3,0 bis



1,0 ccm intravenös geprüft wurden. Auch Versuche aus den auf festen Nährböden gewachsenen Diphtheriekulturen, welche in Bouillon ein gutes Toxin liefern, durch Waschen mit physiologischer NaCl-Lösung ein Gift zu gewinnen, verliefen völlig negativ. Es ist demnach nicht daran zu zweifeln, daß die Bildung von löslichen Giften, welche mit den in flüssigen Nährmedien gebildeten identisch sind, auch auf festen Nährböden eine charakteristische Eigenschaft des Dysenterieerregers darstellt. Aus den weiter unten erwähnten Serumversuchen wird es sich erweisen, welcher Natur dieses durch einfaches Waschen von den Bakterienleibern leicht trennbare Gift ist.

Um über die toxische Wirkung des Dysenteriebazillus weitere Aufschlüsse zu gewinnen, muß die Giftigkeit der Bakterienleiber genauer untersucht werden. Und zwar ist es notwendig, die Giftigkeit

1. der abgetöteten Ruhrbazillen,
2. der abgetöteten und gewaschenen Ruhrbazillen,
3. der durch Schütteln mit aqua destillata aufgeschlossenen Bazillen zu prüfen.

Daß die nicht gewaschenen abgetöteten Ruhrbazillen sowohl vom Typus Shiga-Kruse wie vom Typus Flexner und daneben auch ihre Extrakte giftig sind, ist, wie schon einleitend bemerkt, von mehreren Autoren konstatiert worden (Kruse, Conradi, Shiga, v. Drigalski, Müller, Dörr, Lentz, Lüdke, Dopter und Vaillard, Flexner und Sweet u. a.). Auch im hiesigen Institut konnte diese Tatsache nur aufs Neue bestätigt werden.

Die ersten Versuche wurden in der Weise vorgenommen, daß 6 große Flaschen Agarkultur insgesamt mit 120 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch zweistündige Erwärmung auf 58° abgetötet wurden. Vor dem Gebrauch wurde die Sterilität der Emulsion durch Impfung auf feste und flüssige Nährböden kontrolliert.

Kaninchen 1:	0,2	ccm	intravenös;	Tod	nach	2	Tagen.	
„ 2:	0,1	„	„	„	„	2	„ .	
„ 3:	0,05	„	„	„	„	3	„ .	
„ 4:	0,01	„	„	„	„	3	„ .	
„ 5:	0,01	„	„	„	„	2	„ .	
„ 6:	0,007	„	„	„	„	8	„	Typisch!
„ 7:	0,005	„	„	„	„	14	„	„.

Mit dem gleichen Material wurden Mäuse injiziert:

Maus 1: 0,2 ccm intraperitoneal; krank nach 5 Tagen, lebt;
„ 2: 0,1 „ „ krank nach 3 Tagen, Tod nach 6 Tagen;



Maus 3: 0,05 ccm intraperitoneal; krank nach 3 Tagen, am 5. Tag sehr schlecht, erholt sich, lebt;
„ 4: 0,01 „ „ krank nach 3 Tagen, besser erst nach 7 Tagen, erholt sich, lebt.

Die gleichen Dosen dieses Giftes, welche Kaninchen töteten, wurden von Mäusen ertragen, während bei „Bouillon- und Waschwassergift“ ein solches differente Verhalten nie beobachtet wurde. —

Mit Rücksicht auf die genauere Dosierung wurden später die Emulsionen nach Normalösen hergestellt und in wiederholten Versuchen folgende Resultate erzielt:

Maus 1 1,0 Öse intraperitoneal; Exitus nach 1 Tag.
„ 2 1,0 „ „ „ „ 1 „ .
„ 3 0,5 „ „ „ „ 2 Tagen.
„ 4 0,5 „ „ „ „ 1 Tag.
„ 5 0,25 „ „ „ „ 3 Tagen.
„ 6 0,25 „ „ „ „ 3 „ .
„ 7 0,1 „ „ „ „ 3 „ .
„ 8 0,1 „ „ „ „ 3 „ .

Ganz ähnlich verlief ein anderer Versuch:

Maus 1 0,1 Öse intraperitoneal; Tod nach 4 Tagen.
„ 2 0,1 „ „ „ „ 2 „ .
„ 3 0,05 „ „ „ „ 4 „ .
„ 4 0,05 „ „ „ „ 4 „ .
„ 5 0,01 „ „ „ „ 4 „ .
„ 6 0,01 „ „ lebt.

Analog waren die Ergebnisse wiederholter Versuchsreihen. Die Giftigkeit der abgetöteten Kulturen ließ sich durch mehrmaliges Waschen nicht entfernen.

Kulturemulsion durch Toluol abgetötet, zweimal gewaschen:

Maus 1 1,0 Öse intraperitoneal; Exitus nach 3 Tagen.
„ 2 1,0 „ „ „ „ 3 „ .
„ 3 0,5 „ „ „ „ 3 „ .
„ 4 0,5 „ „ „ „ 3 „ .
„ 5 0,25 „ „ „ „ 1 Tag.
„ 6 0,25 „ „ „ „ 3 Tagen.
„ 7 0,1 „ „ „ „ 3 „ .
„ 8 0,1 „ „ „ „ 4 „ .

Diese Resultate wurden in einem anderen Versuch bestätigt:

Maus 1 0,1 Öse intraperitoneal; Exitus nach 3 Tagen.
„ 2 0,1 „ „ „ „ 5 „ .
„ 3 0,05 „ „ krank, lebt.



Maus 4	0,05 Öse	intraperitoneal;	lebt	
„ 5	0,01 „	„	Exitus nach 6	Tagen
„ 6	0,01 „	„	Exitus nach 3	„

Es ist also als festgestellt zu betrachten, daß die abgetöteten, vom „Waschwassergift" befreiten Zellleiber des Dysenterieerregers toxische Substanzen enthalten. Ob diese Stoffe mit den bisher geprüften Substanzen zu identifizieren sind, wird sich erst ergeben aus den Versuchen zur Neutralisierung der verschiedenen Gifte mittelst den homologen und heterologen Immunseren.

Bei der Intoxikation von Mäusen trat im Vergleich zur Wirkung des „Bouillon- und Waschwassergiftes" ein Symptom in den Vordergrund, nämlich das häufige Auftreten von Durchfall. —

Extrahiert man die Reinkulturen des Dysenterieerregers mit aqua destillata, so erzielt man eine Flüssigkeit, welche giftig ist und in ihren Eigenschaften den „künstlichen Aggressinen" entspricht. Es wurden in den vorliegenden Versuchen Massenkulturen auf Agarnährböden in großen Flaschen gezüchtet, der Kulturrasen pro Flasche mit 10,0 ccm sterilen, destillierten Wassers aufgeschwemmt und 2 Tage lang geschüttelt. Alsdann wurde die Emulsion durch scharfes, mehrere Stunden andauerndes Zentrifugieren bis zur Klärung von den Bakterienleibern befreit und schließlich mit Phenol bis zu einer Konzentration von 0,4 Proz. versetzt oder mit Toluol überschichtet oder schließlich durch Filtration keimfrei gemacht. — Sobald die Sterilität des Aggressins erreicht war, wurde das Präparat im Tierversuch geprüft. Die toxischen Wirkungen hatten eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit mit denen, die durch die bisher beschriebenen Gifte hervorgerufen wurden.

Sämtliche mit diesen Extrakten injizierten Versuchstiere, Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse, Ziegen, Pferde, zeigten Vergiftungserscheinungen, und wurden bei Verwendung genügend großer Dosen getötet. Bei Kaninchen und ebenso bei Pferden war, wie auch aus den Immunisierungsversuchen hervorgeht, die Empfänglichkeit für diese in Lösung gebrachten Gifte eine besonders hohe, namentlich nach intravenöser Einverleibung.

Nach großen Dosen tritt bei Kaninchen der Exitus in kurzer Zeit ein:

Kaninchen 1	5,0	ccm	intravenös;	Exitus	nach	weniger	als	24	Stunden.
„ 2	4,0	„	„	„	„	„	„	24	„ .
„ 3	3,0	„	„	„	„	„	„	24	„ .
„ 4	2,0	„	„	„	„	„	„	24	„ .
„ 5	1,0	„	„	„	„	„	„	24	„ .
„ 6	0,5	„	„	„	„	„	„	24	„ .



Kaninchen 7 0,25 ccm intravenös; Exitus nach weniger als 24 Stunden.
„ 8 0,1 „ „ „ „ 2 Tagen.

Doch sind die Werte der Aggressinpräparate nicht immer gleich.

Kaninchen 1 0,3 ccm Shiga-Aggressin intravenös; Exitus nach 3 Tagen. Verlauf und Sektion typisch.
„ 2 0,1 „ „ „ Exitus nach 3 Tagen, desgl.
„ 3 0,05 „ „ „ Exitus nach 3 Tagen, desgl.

In gleicher Weise wiederholten sich andere Versuche.

Kaninchen 1 0,5 ccm intravenös; Exitus nach 2 Tagen.
„ 2 0,25 „ „ „ „ 14 „ Typisch.
„ 3 0,1 „ „ „ „ 3 „ .

Ein anderes Aggressingift wirkte bei Mäusen folgendermaßen:

Maus 1 0,5 ccm intraperitoneal; Exitus nach 2 Tagen.
„ 2 0,3 „ „ „ „ 1 Tag.
„ 3 0,2 „ „ „ „ 3 Tagen.
„ 4 0,1 „ „ „ „ 3 „ .

Ein weiterer Versuch mit einem neu hergestellten Aggressin hatte gleiche Resultate:

Maus 1 0,5 ccm intravenös; Exitus nach 3 Tagen.
„ 2 0,25 „ „ „ „ 2 „ .
„ 3 0,1 „ „ „ „ 4 „ .

Oder ferner:

Maus 1 0,5 ccm intraperitoneal; Exitus nach 2 Tagen.
„ 2 0,25 „ „ „ „ 3 „ .
„ 3 0,1 „ „ „ „ 3 „ .
„ 4 0,05 „ „ „ „ 3 „ .

Und:

Maus 1 0,2 ccm intraperitoneal; Exitus nach 4 Tagen.
„ 2 0,2 „ „ „ „ 3 „ .
„ 3 0,1 „ „ „ „ 2 „ .
„ 4 0,1 „ „ „ „ 3 „ .

Auch das Aggressin vom Typus Flexner besitzt eine toxische Wirkung, wenn auch in bedeutend geringerem Grade:

Kaninchen 1 2570 g 4,0 ccm intravenös; am Tag darauf leichte Lähmung. Starker Durchfall. Gewichtsabnahme 670 g. Exitus nach 9 Tagen. Sektion: typisch.

„ 2 2300 g 2,0 ccm intravenös; Gewichtsabnahme 260 g. sonst gut, lebt.

„ 3 2260 g 2,0 ccm intravenös; am Tage nach der Infektion krank. Nach 2 Tagen Gewichtsabnahme um 240 g; erholt sich langsam, bis es nach 11 Tagen wieder sein früheres Gewicht erreicht.

„ 4 1900 g 1,0 ccm intravenös; am Tage darauf krank, am 2. Tag kreuzlahm, Gewichtsabnahme 170 g. Allmähliche Besserung, lebt.

„ 5 1340 g (absichtlich junges Tier gewählt) 1,0 ccm intravenös; wenig krank, Kachexie. Exitus nach 11 Tagen. Sektion: typisch.

„ 6 1500 g (wie voriges Tier) 0,4 ccm intravenös; am Tag darauf starker Durchfall, kreuzlahm. Gewichtsabnahme um 380 g. Exitus nach 11 Tagen. Typisch.

Bei Mäusen waren die Wirkungen des Flexneraggressins weniger deutlich:

Maus	1	1,0 ccm	intraperitoneal;	Exitus nach 8 Tagen.
„	2	0,5 „	„	krank, erholt sich, lebt.
„	3	0,25 „	„	„ „ „ „

Das „Aggressingift“ des Dysenterieerregers vom Typus Shiga-Kruse enthält, wie es ja nach der oben geschilderten Herstellung erklärlich ist, einen schon bekannten toxischen Anteil, nämlich das Waschwassergift. Dadurch erklären sich zum Teil seine Giftwirkungen. Für die Frage nach der Natur des Dysenteriegiftes überhaupt und für die Ermittlung der Tatsache, ob bei der Dysenterieerkrankung lediglich nur das echte sezernierte Toxin in Wirksamkeit tritt oder ob noch andere toxische Faktoren (Endotoxine, Bakterienleibessubstanz) von Einfluß sind, ist die Zusammensetzung des Aggressingiftes von entscheidender Bedeutung. Zum weiteren Stadium der in den Bakterienzellen enthaltenen Gifte haben wir deshalb das „Waschwassergift“ nach Möglichkeit durch mehrmaliges Waschen der abgetöteten Bakterienleiber auszuschalten gesucht. Es ergab sich nun, daß ein Aggressin, hergestellt aus Bakterienleibern, welche von „Waschwassergift“ befreit sind, die toxischen Wirkungen n i c h t verliert. Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt: Massenkulturen des Dysenterieerregers werden zweimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, durch Zentrifugieren gesammelt, die das Waschwassergift enthaltende Flüssigkeit abfiltriert und zu

dem Bakterienrückstand in dem üblichen quantitativen Verhältnis steriles destilliertes Wasser zugefügt. Alle weiteren Maßnahmen sind durch die Herstellung des gewöhnlichen Aggressins bekannt, d. h. nach zweitägigem Schütteln wird durch Zentrifugieren eine klare überstehende Flüssigkeit gewonnen, die durch Filtration von den wenigen lebenden Keimen befreit wird. Die Toxizität dieses zellfreien Präparates ist nicht konstant.

„Gewaschenes Aggressin“ vom Stamm „Shiga“:

Maus 1	0,6	ccm	intraperitoneal;	Exitus nach 3 Tagen.
„ 2	0,6	„	„	wenig krank, lebt.
„ 3	0,4	„	„	Exitus nach 3 Tagen.
„ 4	0,4	„	„	lebt.
„ 5	0,3	„	„	„
„ 6	0,2	„	„	krank, lebt.
„ 7	0,1	„	„	„ „

Mit einem auf gleiche Weise hergestellten Material erhielt man bei Mäusen folgende Resultate:

Maus 1	1,0	ccm	intraperitoneal;	lebt.
„ 2	0,75	„	„	Exitus nach 2 Tagen.
„ 3	0,5	„	„	„ „ 4 „

Ein anderes „gewaschenes Aggressin“ wirkt in den angewendeten Dosen überhaupt nicht:

Maus 1	0,5	ccm	intraperitoneal;	lebt.
„ 2	0,25	„	„	„
„ 3	0,1	„	„	„
„ 4	0,05	„	„	„

Die bis jetzt bei Mäusen ständig beobachtete regelmäßige Wirkung der Dysenteriegifte macht hier plötzlich einer bemerkenswerten Ungleichmäßigkeit in der Wirkung Platz. Doch wurden bisweilen auch gute Versuchsreihen erzielt.

Aggressin von gewaschenen Kulturen des Stammes „Neisser“:

Kaninchen 1	1,0	ccm	intravenös;	Exitus nach 1 Tag.
„ 2	0,5	„	„	„ „ 3 Tagen.
„ 3	0,1	„	„	krank. Starker Durchfall. Gewichtsabnahme innerhalb 8 Tagen um 450 g; erholt sich; lebt;

Maus 1	1,0	ccm	intraperitoneal;	Exitus nach 1 Tag.
„ 2	0,5	„	„	„ „ 1 „
„ 3	0,25	„	„	„ „ 1 „

Die verminderte Giftigkeit des Präparates kann ihre Ursache in verschiedenen Gründen haben: entweder sind durch die länger dauernden Manipulationen die Gifte geschädigt, wie das bereits bei längerer



Autolyse bei einer Temperatur von 37° durch CONRADI, NEISSER und SHIGA beobachtet wurde, oder die gewaschenen Bakterienleiber geben trotz ihres Gehaltes an Gift unter den obwaltenden Umständen nur geringe Quantitäten ab.

I.

Wirkung der lebenden Dysenteriebazillen bei verschiedenen Versuchstieren.

Prüft man das Verhalten der lebenden Dysenterieerreger gegenüber den verschiedenen Versuchstieren, so zeigt sich in Übereinstimmung mit den Versuchen von KRUSE, KRAUS u. a. die geringe Fähigkeit der Ruhrbakterien, sich im Tierorganismus zu vermehren. Je nach der wechselnden Resistenz des geimpften Tieres kommt es überhaupt nicht oder nur zu einer geringfügigen Entwicklung der injizierten Mikroorganismen. Dementsprechend ist auch die Toxinproduktion im lebenden Tierkörper schwankend. Für den Verlauf der Symptome ist deshalb bei der Verimpfung lebender Kulturen der *Einfluß der individuellen Resistenzschwankungen* noch viel bedeutender wie bei der Injektion dosierter Gifte. Das gilt insbesondere für Meerschweinchen und Kaninchen, in geringerem, aber doch bemerkbarem Grade auch für Mäuse. Wir haben auf Seite 11 bereits ausführlich auf Grund zahlreicher Versuche auseinandergesetzt, daß sich eine Vermehrung der Dysenteriebakterien bei Meerschweinchen gesetzmäßig auch bei kombinierter Wirkung mit Giften nicht erzielen läßt. Eine praktisch sehr wichtige Erscheinung erklärt sich aber auch hieraus: die plötzlichen und unvorhergesehenen Verluste bei der Immunisierung von Pferden mit lebenden Dysenteriebazillen. —

In zahlreichen Versuchen haben wir immer wieder die Unzuverlässigkeit der Wirkung bei Meerschweinchen und Kaninchen feststellen können. Hierfür mögen einige Protokolle als Beispiele dienen.

Stamm „Shiga“:

Meerschweinchen	1	1 Öse	lebender	Agar-Kultur	intraperitoneal;	lebt.
„	2	$^1/_2$ „	„	„	„	„
„	3	$^1/_4$ „	„	„	„	„
„	4	$^1/_{10}$ „	„	„	„	„

Eine Steigerung der Dosen führte einmal bei der gewaltigen Dose von 2 Ösen zum tötlichen Ausgange. Jedoch hatte die Wiederholung des Versuchs ein negatives Resultat.

Meerschweinchen	1	$^1/_2$ Öse	intraperitoneal;	überlebt.
„	2	1,0 „	„	„
„	3	$2^1/_2$ „	„	„
„	4	2,0 „	„	Exitus nach 24 Stunden.



Stamm „Shiga":

Meerschweinchen	1	2,0 Oese	intraperitoneal:	lebt.
„	2	1,5 „	„	„

Ein Vergleich der Virulenz verschiedener Stämme bewies die gleichmäßige Unempfindlichkeit der Tiere:

Stamm „Colombo":

Meerschweinchen	1	1,5 Öse	intraperitoneal:	lebt.
„	2	1,0 „	„	„
„	3	0,5 „	„	„
„	4	0,25 „	„	„
„	5	0,1 „	„	Exitus nach 11 Tagen; Pneumonie.

Stamm „Forster":

Meerschweinchen	1	1,0 Öse	intraperitoneal:	Exitus nach 10 Tagen.
„	2	0,5 „	„	lebt.
„	3	0,25 „	„	„
„	4	0,1 „	„	„

Stamm „Rom":

Meerschweinchen	1	1,0 Öse	intraperitoneal:	Exitus nach 5 Tagen.
„	2	0,5 „	„	lebt.
„	3	0,25 „	„	„
„	4	0,1 „	„	„

Daß es gelingt, sowohl mit lebenden Kulturen oder mit deren Derivaten, Meerschweinchen zu töten, soll nicht geleugnet werden, doch liegen die wirksamen Dosen über der Grenze der praktischen Verwendbarkeit und schwanken außerdem in solchen Maße, das man das Meerschweinchen weder für das Studium der Gifte noch der Serumwirkung empfehlen kann. Günstiger liegen diese Verhältnisse beim Kaninchen, obwohl man bei der Einverleibung lebender Kultur aus den oben genannten Gründen auch bei dieser Tierart keine gleichmäßigen Resultate erzielt.

Stamm „Shiga":

Kaninchen	1	1,0 Öse	intravenös;	Exitus nach 36 Stunden.
„	2	0,5 „	„	„ „ 3 Tagen.
„	3	0,25 „	„	„ „ 3 „
„	4	0,1 „	„	„ „ 13 „

Die ungleichmäßige Wirkung wird durch folgenden Versuch treffend illustriert:

Kaninchen	1	1800 g	$^1/_4$	Öse	24stündige lebende Kultur Stamm „Shiga" intravenös: Exitus nach 5 Tagen. Sektion; Symptome der Giftwirkung und Pleuropneumonie.
„	2	1500 „	$^1/_8$	„	wie oben; Exitus nach 1 Tag. Typipische Dysenterieintoxikation.
„	3	1700 „	$^1/_{16}$	„	wie oben; lebt.

Eine Wiederholung des Versuchs mit dem gleichen Stamm hatte folgende Ergebnisse:

Kaninchen	1	2000 g	$^1/_4$	Öse	intravenös;	gelähmt nach 3 Tagen. Exitus nach 4 Tagen.
„	2	1900 „	$^1/_8$	„	„	zunächst gesund, etwas gelähmt nach 6 Tagen; lebt.
„	4	1900 „	$^1/_{16}$	„	„	Exitus nach 1 Tag. Sektion: typisch.

Besser verlief ein Versuch mit Stamm „Colombo":

Kaninchen	1	$^1/_4$	Öse	intravenös;	Exitus nach 20 Stunden.
„	2	$^1/_8$	„	„	„ „ 8 Tagen. Sektion: typisch.
„	3	$^1/_{16}$	„	„	lebt.

Auch bei Mäusen war die Wirkung lebender Kultur nicht gleichmäßig:

Maus	1	$^1/_2$	Öse	intraperitoneal;	Exitus nach 3 Tagen.
„	2	$^1/_4$	„	„	„ „ 2 „
„	3	$^1/_8$	„	„	krank nach 4 Tagen, erholt sich, lebt.
„	4	$^1/_{10}$	„	„	lebt.
„	5	$^1/_{20}$	„	„	„
„	6	$^1/_{40}$	„	„	„

Bei der Nachprüfung der tötlichen Dose erhielt man ungleichmäßge Werte:

Maus	1	$^1/_2$	Öse	intraperitoneal;	lebt.
„	2	$^1/_2$	„	„	„
„	3	$^1/_4$	„	„	Exitus nach 4 Tagen.
„	4	$^1/_4$	„	„	lebt.

Aus den sämtlichen Versuchen, die zum Studium der Dysenteriegifte angestellt wurden, ergibt sich

1. Der Dysenteriebazillus bildet ein lösliches sezerniertes Toxin.
2. Dieses Toxin ist auch in frischen Agarkulturen nachweisbar und durch kurzdauerndes Ausschütteln mit physiologischer Kochsalzlösung und nachfolgende Filtration leicht darzustellen.

3. Extrakte des nicht gewaschenen wie gewaschenen Dysenterieerregers sind giftig, ebenso wie die abgetöteten mehrmals gewaschenen wie nicht gewaschenen Dysenteriebakterien selbst.
4. Lebende Dysenteriebakterien geben weder bei Meerschweinchen, noch bei Mäusen oder Kaninchen regelmäßige Versuchsresultate; bei ersteren Tieren auch dann nicht, wenn gleichzeitig Gift und lebende Ruhrbakterien einverleibt werden.
5. Die gleichmäßigsten Wirkungen mit sämtlichen Dysenteriegiften sind bei weißen Mäusen, welche Dörr auf Grund seiner Versuche als völlig refraktär für die Toxine der Dysenteriebakterien bezeichnet, zu erzielen.
6. Die zahlreichen und oft wiederholten Versuche haben unzweifelhaft dargetan, daß Meerschweinchen für die Wertbestimmung keines der drei genannten Gifte zu gebrauchen sind. Zu gleichen Resultaten war auch Dörr gelangt. Die Tiere sind zu wenig empfänglich für das Dysenteriegift. Man muß sehr große Dosen des Giftes einspritzen, und es bleiben selbst nach Einverleibung beträchtlichen Mengen die Tiere noch am Leben. Bei den Versuchen an Kaninchen, die an und für sich sehr empfänglich sind, zeigte sich wiederholt die schon bei Benutzung lebender und abgetöteter Agarkulturen festgestellte ungleichmäßige Empfänglichkeit für das Gift, für das manche Kaninchen überempfindlich sind, während andere Tiere bei subkutaner, intraperitonealer oder intravenöser Einverleibung wenig reagieren.

II.

Immunisierungsversuche mit Dysenteriebakterien und ihren Giften an größeren Tieren (Pferden und Ziegen).

Für die Gewinnung hochwertiger Dysenteriesera wurden Pferde und Ziegen nach verschiedenen Methoden immunisiert, teils mit den verschiedenen Giften, teils mit den abgetöteten oder lebenden Dysenteriebakterien. Die Prinzipien, nach denen der Versuchsplan aufgestellt war, finden im Kapitel der Wertbestimmung des Dysenterieserums nähere Besprechung, so daß hier die Aufzählung der immunisierten Tiere genügt.

1. Pferd: Gertrud.

   Immunisierung mit filtrierten und nicht filtrierten Bouillonkulturen. In den ersten Monaten der Behandlung auch abgetötete und lebende Agarkulturen.



2. Pferd: Gerda.
   Immunisierung mit lebenden Agarkulturen, die bei Verwendung großer Dosen gewaschen wurden.
3. Pferd: Georgine.
   Immunisierung ausschließlich mit filtriertem „Waschwassergift".
4. Pferd: Abbazzia.
   Immunisierung mit Aggressingift und abgetöteten Bakterien abwechselnd.
5. Ziege: Wanda.
   Immunisierung ausschließlich mit filtriertem „Waschwassergift."
6. Ziege: Agathe.
   Immunisierung ausschließlich mit „Aggressingift".
7. Ziege: W. C.
   Immunisierung mit abgetöteter gewaschener Bakterienkultur.

Die von diesen Tieren gewonnenen Sera werden im folgenden Abschnitte besprochen werden und zwar in der Beziehung, wie weit mit ihrer Hilfe eine Differenzierung bezw. Identifizierung der verschiedenen Dysenteriegifte (Bouillongift, „Waschwassergift", Endotoxine) möglich ist.

Die Injektionen wurden bei den Pferden teils intravenös, teils subkutan vorgenommen, bei den Ziegen nur subkutan. — Im allgemeinen ist zu betonen, daß Ziegen eine Behandlung mit Dysenteriebakterien und ihren Produkten außerordentlich viel besser vertragen wie Pferde, deren große, auch von verschiedenen Seiten (Kruse, Dopter und Vaillard, Kraus) festgestellte Ruhrgiftempfindlichkeit sehr störend zur Geltung kommt. Da die Erfahrungen im hiesigen Institut das Gleiche gelehrt hatten, wurde in der Steigerung der Dosierung entsprechend vorsichtig verfahren.

Störungen und Verluste zeigten sich nur bei Pferden; die Vorbehandlung der Ziegen verlief durchaus glatt und ohne Komplikationen. Abgesehen von der größeren Resistenz der Ziegen erklärt sich dieses Verhalten durch die Tatsache, daß die Auswahl fehlerfreier Ziegen wesentlich leichter und ohne allzu große Kosten möglich ist, während die Pferde Gebrauchstiere waren, die sich in der Arbeit schwer nachweisbare Schäden oder Schwächen zugezogen haben konnten. Die einzige Sicherheit gegen solche Unzulänglichkeiten erwirbt man durch Verwendung von Tieren, die schwere Arbeit nicht zu leisten hatten und die natürlich entsprechend kostspielig sind. Die Reaktionen auf die Einspritzungen hatten bei Ziegen nichts besonders Charakteristisches, bei Pferden dagegen tritt, am ausgeprägtesten nach intravenöser Injektion, ein typi-



sches Symptomenbild auf, sowohl nach Einverleibung von Giften wie von abgetöteten Bakterien. Eine halbe bis ein und einhalbe Minute nach der Einspritzung wird das Tier plötzlich unruhig, die Atmung wird beschleunigt, der Puls steigt rasch und wird unruhig. Das Tier schnaubt und stampft, schüttelt den Kopf, um plötzlich augenscheinlich im Gefühl einer jäh auftretenden Schwäche zu „steigen". Bricht es nicht zusammen, so kann man es durch Stützen von beiden Seiten halten. In diesem Stadium ist das Bewußtsein stark getrübt. Gleichzeitig neben diesen nervösen nnd Herzsymptomen tritt eine akute Wirkung auf den Darm zu Tage. Der Leib wird eingezogen, das Tier preßt und setzt innerhalb weniger Minuten mehrmals Kot ab, der in ganz kurzer Zeit eine sehr feuchte Beschaffenheit annimmt, eine Erscheinung, die, und wie das gelegentlich der Sektion eines im Anfall verendeten Tieres bestätigt wurde, auf der akut gesteigerten Sekretion der Magenschleimhaut beruht. Der Kot hat einen auffallend intensiven Geruch. Zwischendurch läßt das Pferd häufig Winde. Ein intensiver Schweißausbruch stellt sich gegen Ende der akuten Reaktion ein. Nach wenigen Minuten ist der ganze akute Anfall abgelaufen, das Tier steht ruhig in seinem Stand. Doch hat der Beginn der Allgemeinwirkung bereits eingesetzt, die Temperatur steigt in wenigen Stunden stark an, das Tier verweigert die Aufnahme von Futter und Trank. Die Temperaturschwankungen betragen in der Reaktionszeit, die sich je nach der Höhe der Dose auf 2—4 Tage erstreckt, 1,0—2,0° C.

Erfolgt die Steigerung der Dosen bei der Immunisierung etwas rasch, so werden die Reaktionen sehr heftig, und Verluste sind fast unvermeidlich. Es empfiehlt sich mit Rücksicht auf die heftige und schnelle Wirkung starker Giftdosen bei intravenöser Einverleibung die Injektion des Materiales subkutan vorzunehmen.

Die Sektion eines Pferdes, das bereits 3 Monate vorbehandelt war und 8 Stunden nach der Injektion einer erhöhten Giftdosis unter den schwersten Reizerscheinungen des Gehirns (Exzitation, Delirien, wie sie bei anderen Immunisierungsversuchen nie beobachtet wurden) zu Grunde ging, ergab zahlreiche Blutungen ins Gehirn, in die Herzmuskulatur, in die eine Niere; Darmwand und Darmserosa waren stark injiziert. Die Darmschleimhaut war auffallend blaß, aber sonst normal, der Darminhalt ganz dünnflüssig und von penetrantem Geruch. Die Sektion wurde 10 Stunden nach dem Exitus vorgenommen. — Die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels ergab das Bild einer typischen akuten Myokarditis mit ausgedehnten größeren Blutungen namentlich unter das Epikard und kleinsten miliaren Hämorrhagien und Nekrosen im Herzfleisch. Die Querstreifung der Muskulatur war noch gut erkennbar.

Untersuchung der verschiedenen Sera auf spezifische Stoffe.

Die Untersuchung der gewonnenen Immunsera geschah

1. durch die Agglutinationsprobe,
2. durch den Nachweis komplementbindender Substanzen,
3. durch die Wertbestimmung der Sera im Tierversuch.

Die agglutinierende Wirkung des Dysenterieimmunserums ist abhängig von der Art der Vorbehandlung des Tieres, von dem das Serum stammt. Die Immunisierung mit Bouillontoxin und mit Waschwassergift hat nur eine geringe Steigerung des Agglutinationstitres im Vergleich zu dem des Normalserums zur Folge; bessere Resultate erzielt man mit Aggressinen und abgetöteten Bakterien, die besten agglutinierenden Sera aber erhält man durch Injektion lebender Bakterien. Die Schwierigkeit hierbei liegt aber in der bedeutenden Empfänglichkeit der Tiere gegenüber gesteigerten Dosen lebender Kultur.

Das Serum „Gertrud", das in einer Menge von 0,0005 g die vierfach tötliche Dosis Bouillon-Gift im Mäuseversuch noch eben neutralisierte, hatte einen Agglutinationstitre von 1:50 bei 37° (makroskopische Methode).

Das Serum „Gerda" (Vorbehandlung mit lebenden Agarkulturen) hatte einen Titre von 1:700, der während einer Erkrankung des Immuntieres auf 1:500 zurückging.

Auf die Spezifität der Agglutinationsprobe, die von Lentz und Martini, sowie Kruse und seinen Mitarbeitern gegenüber dem Dysenterieerreger und seinen verwandten Stämmen in umfangreicher Weise experimentell untersucht wurde, konnte nicht näher eingetreten werden. Es sei nur erwähnt, daß auch die Agglutination bei 50° verglichen wurde mit der Reaktion unter den sonst üblichen Verhältnissen. Es konnte dabei konstatiert werden, daß durch die Erhöhung der Temperatur eine Steigerung des Agglutinationstitres herbeigeführt wird, wie das schon von anderer Seite erwiesen wurde. Auch wurde der Ruhrerreger vom Typus Flexner in die Untersuchungen einbezogen und bestätigt, daß das Bacterium dysenteriae Flexner vom Shiga-Kruse-Immunserum agglutiniert wird. Von den von auswärts bezogenen Sera wurde besonders das Frankfurter und das Londoner Serum mit der Agglutinationsprobe untersucht.

Bemerkenswert ist die sehr verschiedene Agglutinabilität der Dysenteriestämme vom Typus Shiga-Kruse, die in gleicher Weise eine durchaus individuelle Eigenschaft der verschiedenen Stämme darstellt wie die Fähigkeit ihrer Sensibilisierung für Komplement durch die sogenannten komplementbindenden Substanzen, zwei Erscheinungen, die von-





einander völlig unabhängig auftreten. Ein Dysenterieimmunserum hatte für heterologe Stämme folgende Agglutinationstitres:

Stamm	1	1 : 1000
„	2	1 : 1000
„	3	1 : 200
„	Typus Flexner	1 : 200.

Die Versuche, bakteriolytische Immunkörper des Dysenterieserums im Tierversuch sowohl an Meerschweinchen wie an Kaninchen nachzuweisen, scheiterten daran, daß es, wie oben beschrieben, selbst bei zahlreichen Modifikationen nicht gelang, ein Verfahren zu finden, bei dem die Dysenteriebakterien mit einiger Regelmäßigkeit eine Tendenz zur Vermehrung im Tierkörper entwickelten. Da andererseits der bakteriolytische Plattenversuch durchaus keine ideale und absolut zuverlässige Methode darstellt, versuchten wir den antiinfektiösen Wert der verschiedenen Ruhrsera durch die Methode der Komplementbindung zu ermitteln. Die Versuche, die in wechselnder Anordnung sowohl mit eigenen wie mit fremden Immunseren in Gemeinschaft mit Dr. Lepski. Assistent an der Kinderklinik aus Kasan und Privatdozent Dr. P. Schatiloff aus Charkow ausgeführt wurden, hatten zum Ziel, nicht nur die komplementbindenden Stoffe an sich und ihre Konzentration nachzuweisen, sondern vor allem die geeignetste Methodik für das Studium der Dysenteriesera zu ermitteln. Es wurden deshalb nicht nur Versuchsreihen mit fallenden Serummengen und konstantem Antigen, sowie solche mit konstanten Serummengen und fallendem Antigen angestellt, sondern das Antigen auch in verschiedener Weise modifiziert. Einerseits wurden zellfreie Extrakte der Bakterien, andererseits Vollbakterien verwendet. Bei dem Gebrauch der letzteren wurde teils nach der Methode von Bordet-Gengou verfahren, teils wurde die Anordnung von Neufeld eingehalten. Die Versuchsanordnung mit Vollbakterien erwies sich als die brauchbarere, ohne daß jedoch die Abtrennung der Bakterien durch Zentrifugieren nach Neufeld sich als besonders notwendig ergeben hätte. Im allgemeinen ist zu konstatieren, daß der Gehalt komplementbindender Substanzen bei den Seren größer ist, die durch Vorbehandlung mit Bakterienzellen und ihren Extrakten hergestellt waren im Gegensatz zu den vorwiegend antitoxischen Seren. Doch kamen auch bei diesen hohe Titres der Komplementbindung vor. Die verschiedenen Stämme des Ruhrerregers vom Typus Shiga-Kruse haben eine verschieden starke Affinität zu den komplementbindenden Substanzen. Während der Gehalt eines Serums dem einen Stamm gegenüber sehr hoch erscheint, ist er, an einem anderen Stamm geprüft, unter Umständen wesentlich kleiner. So ergaben die Stämme 1 und 3, von denen der eine leicht, der andere schwer agglutinierbar war, mit zwei



verschiedenen Seren hohe Bindungswerte, während Stamm 2, der auch zu den leicht agglutinierbaren zu rechnen war, mit den gleichen Sera gar keine Bindung ergab; übrigens zeigten beide Sera hohe Werte im Tierversuch. Aus den in allen möglichen Kombinationen vorgenommenen Versuchen ergibt sich, daß Dysenterie-Immunsera

1. komplementbindende Substanzen enthalten,
2. nur mit Dysenterieantigen (Vollbakterien oder Aggressin) eine abgestufte Hemmung der Hämolyse noch in sehr kleinen Mengen verursachen, daß also die komplementbindenden Substanzen im Dysenterieserum spezifisch sind,
3. den stärksten Gehalt an komplementbindender Substanz aufweisen, wenn sie durch Vorbehandlung der Immuntiere mit lebenden oder abgetöteten Bakterien gewonnen wurden,
4. daß aber auch die Immunisierung mit Aggressin, mit Waschwassergift, ja auch mit filtriertem Bouillontoxin zur Bildung von spezifischen komplementbindenden Stoffen Anlaß gibt.

Versuche über die Wertbestimmung des Ruhrserums.

Auf Grund der neueren klinischen Arbeiten ist wohl kaum daran zu zweifeln, daß dem Dysenterieserum nicht nur Schutzwirkung gegenüber der Ruhrinfektion, sondern auch eine ausgesprochene Heilwirkung bei Dysenterieerkrankungen innewohnt. Es sei hier nur auf die Arbeiten von Kruse, Shiga, Dopter und Vaillard, Kraus, Flexner, Dörr, Todd verwiesen. Da also das Dysenterieserum bei der epidemischen Ruhr therapeutisch und prophylaktisch in größerem Umfange dauernd angewandt werden wird, muß für eine zuverlässige und einfache Wertbestimmungsmethode Sorge getragen werden. Wir haben uns seit mehreren Jahren in ausgedehntestem Maße mit dieser Frage beschäftigt. Ehe wir auf die Resultate dieser Untersuchungen, die zu einer praktisch brauchbaren und sicheren Methode der Wertbestimmung geführt haben, eingehen, erwähnen wir die bisher nach diesen Richtungen angestellten Versuche.

Zur Bestimmung des Gehaltes an Immunitätseinheiten des Ruhrserums sind von verschiedenen Autoren lebende Kulturen benützt worden. Als Versuchstiere dienten in diesem Fall Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse. Dopter und Vaillard versuchten die antiinfektiöse Kraft ihres Serums in der Weise zu bestimmen, indem sie die Schutzwirkung des subkutan eingespritzten Serums gegenüber der subkutanen Einverleibung von lebenden Dysenteriebakterien bei Kaninchen von 2000 g Gewicht ermittelten. Kraus hat, obwohl er das Kaninchen für das geeignetste Tier zur Untersuchung der Dysenterietoxine und zur Auswertung des



Serums hält, sowohl den Schutz- wie Heilwert des Dysenterieserums gegenüber lebenden Bakterien an Mäusen geprüft. Dieser Autor hat Serum und lebende Kulturen gemischt intraperitoneal, ferner das Serum subkutan oder intraperitoneal nach und vor der intraperitonealen Injektion der lebenden Ruhrbazillen angewandt und eine Schutz- und Heilwirkung des Serums auf diese Weise an Mäusen feststellen können. Kruse hat zu seinen Versuchen hauptsächlich Meerschweinchen benutzt. Bei dieser Tierart erzielte er eine Vermehrung der intraperitonal injizierten Ruhrbazillen, wenn er gleichzeitig oder vorher dem Tiere Gifte (Aggressin) derselben Bazillen subkutan einverleibte. Außerdem haben Kruse, Pane und Lotti die antiinfektiösen Eigenschaften des von ihnen mit abgetöteten Agarkulturen an Pferden hergestellten Serums durch gleichzeitige intraperitoneale Injektion von Serum und Kultur bei Meerschweinchen festgestellt. Bei der Prüfung dieser Angaben, die wir in umfangreichstem Maße durchgeführt haben, konnten wir nur sehr ungleichmäßige Ergebnisse erzielen. Trotz Verwendung verschiedener Kulturen der lebenden Shiga-Kruse'schen Bazillen und Benutzung verschiedener Ruhrsera konnten weder bei Kaninchen noch Meerschweinchen oder Mäusen Versuchsreihen erzielt werden, aus denen sich der Gehalt des Dysenterieserums an Immunitätseinheiten annähernd genau bestimmen ließ. Die mit Kaninchen vorgenommenen Versuchsreihen ergaben deshalb kein gleichmäßiges Resultat, weil die Empfänglichkeit dieser Tiere schon für das reine Gift, wie schon oben erwähnt, noch mehr aber für die lebenden Infektionserreger eine sehr wechselnde ist.

Wenngleich dem Dysenterieserum sicher auf Grund der Tierversuche von Dopter und Vaillard, Kruse, Shiga, namentlich der von Kraus an weißen Mäusen angestellten, und auf Grund der Schutzwirkung, die es beim Menschen entfaltet, sowie als Folge anderweitiger wissenschaftlicher Feststellung (Komplementbindung) antiinfektiöse Eigenschaften zuzuerkennen sind, so wird doch für die Therapie des Dysenteriekranken in erster Linie neben den antiinfektiösen Eigenschaften der Antitoxingehalt von Bedeutung sein. Aus diesem Grunde haben auch verschiedene Forscher die antitoxische Wirkung des Dysenterieserums durch den Tierversuch zu bemessen sich bestrebt. Dopter und Vaillard benutzten das in den Bouillonkulturen der Dysenteriebakterien nach zwanzigtägigem Wachstum auftretende, durch Filtration keimfrei gemachte Gift. Sie mischten das Gift, dessen tötliche Dosis 1,0 ccm für Kaninchen von 2 kg Gewicht bei subkutaner Einverleibung betrug, mit dem Serum und spritzten es subkutan ein. 1 ccm Serum neutralisierte 1 ccm Gift. — Wir haben derartige Versuche gleichfalls an Kaninchen angestellt und sehr unregelmäßige Versuchsreihen erhalten. Da man zur Auswertung eines Serums auch ziemlich große Versuchsreihen



braucht, so ist die Methode kostspielig. KRAUS und DÖRR haben Serum und Gift intravenös und zwar getrennt in verschiedene Ohrvenen bei Kaninchen injiziert. Bei der Nachprüfung dieser Methode erhielten wir gleichfalls unregelmäßige Versuchsreihen. Das Gift zeigt namentlich bei Einverleibung in das Blutgefäßsystem eine große Affinität zu bestimmten lebenswichtigen Zentren des Gehirns und geht Bindungen in diesem Organ ein, welche rasch zum Tod führende Läsionen bedingen, ehe es durch das Antitoxin neutralisiert werden kann.

Ein Versuch mit einem Serum, das bei der Auswertung mit der Mischungsmethode sich als sehr wirksam erwies, verlief folgendermaßen:

Serum Gertrud gegenüber Bouillongift.

Bouillongift 0,75 ccm = 3 fach tötliche Dose.

	Kaninchen	1	1,0	ccm Serum;	Exitus nach 5 Tagen.
	„	2	0,75	„ „	„ „ 5 „
	„	3	0,5	„ „	lebt
	„	4	0,25	„ „	Exitus nach 3 Tagen.
Kontrollen:	„	5	0,75	„ Gift allein;	Exitus nach 2 Tagen.
	„	6	0,4	„ „ „	„ „ 3 „

Ein anderer Versuch mit dem Wiener Immunserum verlief ähnlich:

4 fach tötliche Dose Bouillontoxin = 2,0 ccm.

Kaninchen	1	2,0	ccm Serum Wien;	lebt
„	2	1,5	„ „ „	Exitus nach 8 Tagen.
„	3	1,0	„ „ „	„ „ 6 „
„	4	0,5	„ „ „	lebt.
„	5	2,0	„ Normalserum;	Exitus nach 6 Tagen.

Eine gute Reihe zeigt folgender Versuch: Serum Kruse.

2,0 ccm Gift = 4 fach tötliche Dosis (wie vorher).

Kaninchen	1	2,0	ccm Serum Kruse;	lebt.
„	2	1,5	„ „ „	„
„	3	1,0	„ „ „	Exitus nach 2 Tagen.
„	4	0,5	„ „ „	„ „ 1 Tag.
„	5	2,0	„ Normalserum;	„ „ 4 Tagen.
„	6	2,0	„ Gift allein;	„ „ 2 „

Daß man bei Kaninchen übrigens mit der Mischungsmethode immerhin bessere Resultate erhält, als mit der gleichzeitigen aber getrennten Einführung von Gift und Toxin, zeigt folgender Versuch:

Serum Gertrud. Bouillontoxin 2,5 ccm = 15 fach tötliche Dose. Serum und Gift 10 Minuten in Kontakt; alsdann intravenös injiziert.



Kaninchen	1	0,2	ccm Serum Gertrud;	lebt.	
„	2	0,1	„ „ „	„	
„	3	0,05	„ „ „	„	
„	4	0,01	„ „ „	Exitus nach	3 Tagen.
„	5	0,007	„ „ „	„ „	2 „
„	6	0,005	„ „ „	„ „	2 „
„	7	0,001	„ „ „	„ „	2 „
„	8	0,5	„ Normalserum;	„ „	2 „
„	9	0,25	„ Toxin allein;	„ „	3 „
„	10	0,2	„ „ „	„ „	18 „ Pneumonie.
„	11	0,1	„ „ „	lebt.	

Die abgetöteten Agarkulturen sind, soviel wir aus der Literatur haben ersehen können, von keinem der genannten Autoren zur Wertbestimmung des Dysenterieserums herangezogen worden.

Unsere Versuche zur Auffindung einer geeigneten Methode, den Gehalt des Dysenterieserums an antitoxischen Stoffen quantitativ genau zu bestimmen, wurden mit fünf verschiedenen Sera, die im Schweizer Serum- und Impfinstitut von Pferden und Ziegen (Gertrud, Abbazzia, Wanda, Agathe, W. C.) gewonnen waren, ausgeführt sowie mit drei Serumproben, die von Dopter und Vaillard im Institut Pasteur in Paris, von Kruse in Bonn und von dem Seruminstitut Gans in Frankfurt hergestellt waren. Außerdem wurden noch zwei weitere selbst hergestellte Pferdesera (Gerda, Georgine) sowie ein Dysenterieserum vom Lister-Institut in London und ein Dysenterieserum von Wien in die Untersuchungen einbezogen. Leider war im letzten Halbjahr das Wiener Immunserum nicht erhältlich. Die Sera waren nach drei Prinzipien gewonnen. Die erste Gruppe umfaßt diejenigen Sera, welche mit abgetöteten Agarkulturen bezw. den extrahierten Bakteriensubstanzen (Extrakte gewonnen durch Schütteln mit destilliertem Wasser) hergestellt waren. Das zweite Prinzip bestand darin, die Pferde nur mit den Giften zu immunisieren, die durch keimfreie Filtration von 20 tägigen Bouillonkulturen gewonnen waren. Ein drittes Serum wurde präpariert durch Immunisierung von Tieren mit Giften, welche durch ganz kurz dauerndes Ausschütteln von frischen Agarkulturen und nachfolgende Filtration, wie oben beschrieben, hergestellt waren. (Aggressingift.) Schließlich wurde die Vorbehandlung einer Ziege auch vorgenommen mit gewaschenen abgetöteten Agarkulturen. —

Das mit dem filtrierten Gift 20 tägiger Bouillonkulturen an Pferden hergestellte Dysenterieserum wurde an Mäusen mit Hilfe der Mischungsmethode gegenüber den drei genannten Arten Gift austitriert. Das



Gift wurde in mindestens 4 fach tötlicher Dosis mit fallenden Mengen des Serums versetzt, 10 Minuten im Reagenzglas bei Zimmertemperatur in Kontakt gelassen und intraperitoneal eingespritzt. Wir geben als Beispiele die folgenden Versuchsprotokolle wieder, aus denen hervorgeht, daß das Antitoxin, welches mit Giften alter Bouillonkulturen hergestellt ist, auch die aus jungen Agarkulturen ausgewaschenen Gifte (Waschwassergift) zu neutralisieren im Stande ist.

Protokoll.

Serum Gertrud I 0,5 ccm Bouillontoxin.

	2 Mäuse je	0,05	ccm Serum;	leben.
	2 „ „	0,01	„ „	„
	2 „ „	0,005	„ „	„
	2 „ „	0,003	„ „	„
	2 „ „	0,001	„ „	„
	2 „ „	0,0005	„ „	1 lebt, die andere: Exitus 5 Tage später.
Kontrollen:	2 „ „	0,3	ccm Normalserum;	Exitus 3 resp. 1 Tag später.
	2 „ „	0,1	„ „	Exitus 3 resp. 1 Tag später.
	2 „	Toxin allein;		Exitus 3 resp. 2 Tage später.

Protokoll eines anderen Versuchs.

Serum Gertrud.

I. 0,5 ccm Bouillontoxin.

	2 Mäuse	0,0005	ccm Serum;	eine lebt, die andere: Exitus nach 5 Tagen.
	2 „	0,0001	„ „	Exitus nach 5 resp. 4 Tagen.
	2 „	0,00001	„ „	„ „ 3 Tagen.
Kontrollen:	2 „	0,3	ccm Normalserum;	„ „ 3 resp. 2 Tagen.
	2 „	0,1	„ „	„ „ 2 Tagen.

II. 0,5 ccm Waschwassergift = 5 fach tötliche Dosis.

2 Mäuse	0,01	ccm Serum;	leben.
2 „	0,005	„ „	„
2 „	0,001	„ „	eine lebt, die andere: Exitus nach 24 Stunden.
2 „	0,0005	„ „	leben.

Kontrollen siehe bei Serum Wanda.

Es wurde nun das mit dem „Waschwassergift“ hergestellte Serum in gleicher Weise an Mäusen gegenüber den zwei genannten Giften ge-



prüft, mit dem Ergebnis, daß auch hier in durchaus eindeutigen Versuchsreihen die Neutralisierung der beiden Gifte erzielt wurde. Die folgenden Versuchsprotokolle geben hierüber Aufschluß.

Protokoll.

I. Serum Wanda.

0,5 ccm Bouillontoxin = 4fach tötliche Dosis.

2 Mäuse	0,1	ccm	Serum;	leben.
2 „	0,05	„	„	„
2 „	0,01	„	„	Exitus nach 6 bezw. nach 2 Tagen.
2 „	0,005	„	„	„ „ 4 „ „ 3 „
2 „	0,001	„	„	„ „ 3 „ „ 2 „

Kontrollen wie oben.

II. 0,5 Waschwassertoxin = 5fach tötliche Dosis.

	2 Mäuse	0,1	ccm	Serum;	leben
	2 „	0,05	„	„	„
	2 „	0,01	„	„	1 lebt, die andere: Exitus nach 4 Tagen.
	2 „	0,005	„	„	1 krank, erholt sich, die andere: Exitus nach 4 Tagen.
Kontrollen:	2 „	0,3	ccm	Normalserum;	Exitus nach 3 Tagen.
	2 „	0,1	„	„	„ „ 2 „ resp. 1 Tag.
	2 „	0,2	„	Waschwassergift;	Exitus nach 2 bezw. 3 Tagen.
	2 „	0,1	„	„	Exitus nach 5 bezw. 4 Tagen.

Durchaus in Übereinstimmung mit diesen Versuchsergebnissen stehen auch die Prüfungsresultate des dritten von uns hergestellten Serumpräparates, gewonnen an Pferd Abbazzia. Dieses mit Aggressingiften und zusammen mit abgetöteten Dysenteriebakterien hergestellte Dysenterieserum besaß eine ähnliche giftneutralisierende Wirkung gegenüber den zwei verschiedenen Giften, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist.

Protokoll.

Serum Abbazzia.

I. 0,5 ccm Bouillontoxin = 4fach tötliche Dosis.

2 Mäuse	0,1	ccm	Serum;	leben.
2 „	0,05	„	„	„
2 „	0,01	„	„	„
2 „	0,005	„	„	„

2	Mäuse	0,001	ccm	Serum;	leben.
2	„	0,0005	„	„	Exitus nach 3 resp. 4 Tagen.
2	„	0,0001	„	„	„ „ 3 Tagen.

Kontrollen wie oben.

II. 0,5 Waschwassertoxin = 5fach tötliche Dosis.

2	Mäuse	0,05	ccm	Serum;	leben.
2	„	0,01	„	„	„
2	„	0,005	„	„	„
2	„	0,001	„	„	„
2	„	0,0005	„	„	Exitus nach 3 resp. 7 Tagen.
2	„	0,0001	„	„	„ „ 3 „ 4 „

Kontrollen wie oben.

Zu ganz gleichen Ergebnissen führten auch die mit einem Ziegenserum angestellten Experimente. Die serumspendende Ziege Agathe war mit Aggressingiften längere Zeit subkutan vorbehandelt.

Protokoll.

Serum Agathe.

I. Bouillontoxin 0,5 ccm = 4fach tötliche Dosis.

2	Mäuse	0,1	ccm	Serum;	leben
2	„	0,05	„	„	„
2	„	0,01	„	„	Exitus nach 9 resp. 3 Tagen.
2	„	0,005	„	„	„ „ 4 Tagen.
3	„	0,001	„	„	„ „ 3 „

Kontrollen wie oben.

Daß übrigens die Immunisierung mit gewaschenen abgetöteten Dysenteriebakterien auch eine Antitoxinproduktion bei dem Immuntier veranlaßt, zeigte sich in folgendem Versuch:

Filtriertes Bouillontoxin: 3fach tötliche Dose = 0,6 Toxin intraperitoneal, gemischt mit Serum „W. C."

Maus	1	0,4	ccm	Serum;	lebt.
„	2	0,2	„	„	„
„	3	0,1	„	„	„
„	4	0,05	„	„	„
„	5	0,01	„	„	tot nach 7 Tagen.
„	6	0,4	„	Normalserum;	„ „ 3 „
„	7	0,2	„	„	„ „ 3 „
„	8	0,6	„	Toxin allein;	„ „ 2 „
„	9	0,2	„	„ „	„ „ 2 „



Diese Tatsache ist natürlich dadurch zu erkläsen, daß die Produktion der echten Toxine im Innern der Bakterienzelle vor sich geht und durch Waschen sich nicht alles Toxin entfernen läßt.

II. 0,5 Waschwassertoxin = 5fach tötliche Dosis:

2 Mäuse	0,1	Serum	leben.
2 „	0,05	„	„
2 „	0,01	„	„
2 „	0,005	„	beide krank, die eine wird gesund, die andere: Exitus nach 2 Tagen.

Kontrollen wie oben.

Ähnliche Resultate erhielten wir bei der Prüfung der obenerwähnten drei von Kruse, Paris und Frankfurt bezogenen Sera. Die ermittelten Titer entsprechen bei den einzelnen Versuchsreihen durchaus den Herstellungsmethoden, soweit dieselben bekannt sind.

Serum Kruse gegenüber der vierfachen tötlichen Dosis Bouillon-Toxin, gemischt, nach 10 Minuten intraperitoneal:

Maus	1	0,05	Serum;	lebt.
„	2	0,05	„	„
„	3	0,01	„	„
„	4	0,01	„	tot 16 Stunden nach der Einspritzung.
„	5	0,05	„	lebt.
„	6	0,005	„	tot nach 3 Tagen.
„	7	0,001	„	„ „ 3 „
„	8	0,001	„	„ „ 3 „

Serum Frankfurt (Gans), Anordnung wie oben:

Maus	1	0,01	Serum;	lebt.
„	2	0,01	„	„
„	3	0,005	„	„
„	4	0,005	„	„
„	5	0,001	„	tot nach 3 Tagen.
„	6	0,001	„	„ „ 3 „
„	7	0,0001	„	„ „ 2 „
„	8	0,0001	„	„ „ 2 „

Serum Paris (Dopter & Vaillard), Anordnung wie oben:

Maus	1	0,01	Serum;	lebt.
„	2	0,01	„	„
„	3	0,005	„	„
„	4	0,005	„	„



Maus 5 0,001 Serum; lebt.
" 6 0,001 " "
" 7 0,0001 " tot nach 3 Tagen.
" 8 0,0001 " " " 3 "

Kontrolle: Toxin wie oben, aber Normalserum:
Maus 1 0,3 Normalserum; tot nach 3 Tagen.
" 2 0,1 " " " 3 "

Toxin allein:
Maus 3 0,2 Toxin; tot nach 3 Tagen.
" 4 0,125 " " " 3 "

Analoge Ergebnisse liefern die Versuche mit Waschwassergift. Im Gegensatz zu den Resultaten, die wir mit den im hiesigen Institut hergestellten, sowie von auswärts bezogenen Seren gegenüber Bouillontoxin und Waschwassergift erzielten, verliefen die Versuchsreihen, in denen die neutralisierende Wirkung der verschiedenen Sera gegenüber Aggressingift geprüft wurde. Hier zeigten sich Verschiedenheiten je nachdem ob das echte Toxin, welches den zur Aggressinbereitung dienenden Bakterien anhaftete, entfernt worden war oder nicht. Wurden nämlich die zur Aggressinherstellung erforderlichen Bakterienmengen mit physiologischer Kochsalzlösung zweimal gewaschen, durch Zentrifugieren von der Waschflüssigkeit getrennt und mit destilliertem Wasser im quantitativ gleichem Verhältnis wie sonst bei der Aggressinbereitung zwei Tage geschüttelt und das Aggressin schließlich in der üblichen Weise fertiggestellt, so resultierte ein Gift, das sich zwar, wie unten erwähnt, neutralisieren ließ, aber günstigstenfalls nur von einer Serummenge, die 10 mal größer war, als diejenige, welche zur Neutralisierung des gleichen Multiplums Bouillontoxin erforderlich war. War das Aggressin hingegen mit ungewaschenen Bakterien präpariert, sodaß in der Flüssigkeit neben den Endotoxinen und extrahierten toxischen Leibessubstanzen auch echtes Toxin in nicht unbeträchtlicher Menge vorhanden war, so war zur Neutralisierung dieses Aggressingiftes eine um das vielfache größere Serummenge nötig, oder die Neutralisierung blieb überhaupt aus. Als besonders unwirksam erwies sich hierbei das Pferdeserum, das durch Immunisierung mit Bouillongiften hergestellt war und gegenüber dem Bouillongift wie dem Waschwassergift einen hohen antitoxischen Titer bei der Titrierung ergeben hatte.

Protokolle:

Serum Gertrud (antitoxisch) gegen die 5fach tötliche Dosis. Aggressin, beides gemischt, nach 10 Minuten intraperitoneal injiziert.

Maus 1 0,05 Serum: tot nach 10 Tagen.
" 2 0,05 " " " 3 "



Maus	3	0,005	Serum;	tot nach	1	Tag.
„	4	0,005	„	„ „	1	„
„	5	0,003	„	„ „	3	Tagen.
„	6	0,003	„	„ „	1	Tag.
„	7	0,001	„	„ „	4	Tagen.
„	8	0,001	„	„ „	1	Tag.

Serum Abbazzia (Vorbehandlung mit Aggressin und abgetöteten Bakterien abwechselnd), Anordnung wie oben:

Maus	1	0,05	Serum;	tot nach	14	Tagen.
„	2	0,05	„	„ „	1	Tag.
„	3	0,005	„	„ „	4	Tagen.
„	4	0,005	„	„ „	2	„
„	5	0,001	„	„ „	3	„
„	6	0,001	„	„ „	1	Tag.
„	7	0,0005	„	„ „	3	Tagen.
„	8	0,0005	„	„ „	1	Tag.

Serum Agathe (Vorbehandlung mit Aggressin), Anordnung wie oben:

Maus	1	0,05	Serum;	tot nach	4	Tagen.
„	2	0,05	„	„ „	3	„
„	3	0,005	„	„ „	2	„
„	4	0,005	„	„ „	1	Tag.
„	5	0,003	„	„ „	2	Tagen.
„	6	0,003	„	„ „	1	Tag.
„	7	0,001	„	„ „	2	Tagen.
„	8	0,001	„	„ „	2	„

Serum Wanda (Vorbehandlung mit Waschwassergift), Anordnung wie oben:

Maus	1	0,05	Serum;	tot nach	2	Tagen.
„	2	0,05	„	„ „	2	„
„	3	0,005	„	„ „	1	Tag.
„	4	0,005	„	„ „	2	Tagen.
„	5	0,003	„	„ „	2	„
„	6	0,003	„	„ „	1	Tag.
„	7	0,001	„	„ „	1	„
„	8	0,001	„	„ „	1	„

Kontrollen:

Maus 1 Toxin wie oben:
0,3 Normalserum; tot nach 3 Tagen.
„ 2 desgleichen „ „ 2 „



Maus 3 Toxin wie oben:
0,1 Normalserum; tot nach 1 Tag.
„ 4 desgleichen „ „ 2 Tagen.
„ 5 doppelte tötliche
Dosis Toxin „ „ 3 „
„ 6 einfache tötliche
Dosis Toxin „ „ 3 „

Serum Kruse (Vorbehandlung mit Agarkulturen), Anordnung wie oben:

Maus 1 0,05 Serum; lebt.
„ 2 0,05 „ „
„ 3 0,005 „ tot nach 5 Tagen.
„ 4 0,005 „ „ „ 3 „
„ 5 0,003 „ „ „ 4 „
„ 6 0,003 „ „ „ 1 Tag.
„ 7 0,001 „ „ „ 6 Tagen.
„ 8 0,001 „ „ „ 4 „

Serum Frankfurt (Gans), Anordnung wie oben:

Maus 1 0,05 Serum; lebt.
„ 2 0,05 „ tot nach 11 Tagen.
„ 3 0,05 „ „ „ 3 „
„ 4 0,005 „ „ „ 3 „
„ 5 0,003 „ „ „ 3 „
„ 6 0,003 „ „ „ 2 „
„ 7 0,001 „ „ „ 2 „
„ 8 0,001 „ „ „ 1 Tag.

Serum Paris: Dopter & Vaillard (Vorbehandlung mit lebenden Kulturen und Toxin abwechselnd), Anordnung wie oben:

Maus 1 0,05 Serum; tot nach 13 Tagen.
„ 2 0,05 „ „ „ 7 „
„ 3 0,005 „ „ „ 10 „
„ 4 0,005 „ „ „ 1 Tag.
„ 5 0,003 „ krank, erholt sich, lebt
„ 6 0,003 „ schwer krank, besser, krank, tot nach 12 Tagen.
„ 7 0,001 „ tot nach 2 Tagen.
„ 8 0,001 „ „ „ 1 Tag.

Kraus und Dörr haben die Behauptung aufgestellt, daß die neutralisierende, schützende und heilende Wirkung des

Ruhrserums in keinen direkten Beziehungen ständen, und folgern weiter, daß ein Rückschluß von der Menge der Antitoxineinheiten, wie sie durch die von uns angewandte Mischungsmethode festgestellt wurde, auf die heilende Kraft des Serums nicht zulässig sei. Die Autoren stützen sich hierbei auf ihre fast allein an Kaninchen angestellten Versuche. Bekanntlich hat sich die Bestimmung der Antitoxin-Einheiten des Diphtherieserums nach der Mischungsmethode, wie sie durch die klassischen Untersuchungen von Ehrlich in die Prüfungstechnik eingeführt ist, durchaus bewährt. Auch beim Tetanus-Serum geht, wie die Untersuchungen von Dönitz gezeigt haben, die heilende Wirkung dem Gehalt an Antitoxin-Einheiten, festgestellt durch die Mischungsmethode, parallel. Die Versuchsergebnisse bei dem Dysenterieserum würden also den von Ehrlich für Toxine und Antitoxine ermittelten Gesetzen zuwiderlaufen. Das Dysenterieserum wäre also entweder kein echt antitoxisches, mit dem Diphtherie- und Tetanus-Serum in Parallele zu setzendes Präparat, oder aber die von Kraus aus seinen Serumversuchen an Kaninchen gemachten Verallgemeinerungen müssen eingeschränkt werden. Das letztere scheint uns auf Grund unserer eigenen Versuche an Kaninchen und Mäusen das wahrscheinlichste zu sein. Denn bei getrennter Einverleibung von Gift und Serum spielt die große Affinität des Dysenteriegiftes zu den nervösen Zentren und die damit einhergehende große Empfänglichkeit der Kaninchen, namentlich bei intravenöser Einverleibung des Giftes, die ausschlaggebende Rolle, nicht aber der Gehalt des Serums an Antitoxin-Einheiten.

A. Dreifach tötliche Dose Toxin, intravenös, bei Kaninchen, an einem Ohr; am andern Ohr gleichzeitig Serum Gertrud (antitoxisch).

I. Bouillontoxin:

Kaninchen	1	1,0 Serum;	tot nach 3 Tagen.
„	2	0,75 „	„ „ 5 „
„	3	0,5 „	lebt.
„	4	0,1 „	tot nach 3 Tagen.

II. Waschwassergift:

Kaninchen	1	1,0 Serum;	lebt.
„	2	0,75 „	lebt.
„	3	0,5 „	tot nach 13 Tagen.
„	4	0,25 „	lebt.

Kontrollen mit Normalserum:

Kaninchen 1 Bouillontoxin wie oben:
2,0 Normalserum tot nach 4 Tagen.

„ 2 Waschwassergift wie oben:
2,0 Normalserum tot nach 6 Tagen.



B. Serum Gerda (vom Pferd, vorbehandelt mit lebenden Agarkulturen)

Waschwassergift, wie oben, desgleichen Serum:

Kaninchen 1	0,5	Serum;	tot nach 3 Tagen.
„ 2	1,0	„	„ „ 3 „
„ 3	2,0	„	„ „ 5 „
„ 4	2,0	„	lebt.
„ 5	3,00	„	tot nach 4 Tagen.

Kontrollen: wie oben, in Ordnung.

Die Kaninchen sind nämlich so empfänglich für große Dosen intravenös einverleibten Dysenteriegiftes, daß man auch mit einem vielfachen Multiplum der bei Benutzung der Mischungsmethode neutralisierenden Dosis eine Heilwirkung nicht erzielt. Wir müssen deshalb, ehe nicht durch ganz große Versuchsreihen die individuelle Empfänglichkeit der Kaninchen ausgeschaltet wird, die Verallgemeinerung der Angaben von Kraus und Dörr aus ihren Kaninchenversuchen auf die Wirkung des Dysenterieserums auf andere Tierarten und auch auf den Menschen bis auf weiteres ablehnen. Das wird direkt bewiesen an dysenterievergifteten Mäusen. Es gelingt mit Hilfe des Serums, Mäuse, welche mit der vierfach sicher tötlichen Dosis des Giftes intraperitoneal gespritzt sind, noch bis zu 6 Stunden nach der Giftinjektion am Leben zu erhalten, wenn das Serum die genügende Menge von Antitoxinen nach Maßgabe der Titrierung der Einheiten mittels der Mischungsmethode enthält.

Vierfach tötliche Dosis von filtriertem Bouillontoxin intraperitoneal. 15 Minuten später fallende Mengen

Serum Gertrud (rein antitoxisch) intraperitoneal. Neutralisierende Dosis 0,0005 ccm für die gleiche Giftdose:

Maus 1	0,5	Serum;	lebt.
„ 2	0,5	„	tot nach 9 Tagen.
„ 3	0,3	„	„ „ 20 „
„ 4	0,3	„	„ „ 14 „
„ 5	0,1	„	lebt.
„ 6	0,1	„	tot nach 14 Tagen.
„ 7	0,05	„	lebt.
„ 8	0,05	„	tot nach 7 Tagen.
„ 9	0,01	„	lebt.
„ 10	0,01	„	lebt.

Kontrollen: Toxin wie oben, Normalserum:

Maus 1	0,5	Normalserum	intraperitoneal:	tot nach 3 Tagen.
„ 2	0,5	„	subkutan	„ „ 3 „
„ 3	0,3	„	intraperitoneal	„ „ 3 „
„ 4	0,3	„	subkutan	„ „ 2 „



Serum 15 Minuten später, subkutan.

Maus				
Maus	1	0.5	Serum;	lebt.
„	2	0,5	„	tot nach 3 Tagen.
„	3	0,3	„	lebt.
„	4	0,3	„	lebt.
„	5	0,1	„	tot nach 3 Tagen.
„	6	0,1	„	„ „ 3 „
„	7	0,05	„	lebt.
„	8	0,05	„	tot nach 2 Tagen.
„	9	0,01	„	„ „ 10 „
„	10	0,01	„	„ „ 3 „

Vierfach tötliche Dosis intraperitoneal, sechs Stunden später bei Maus 4—6 0,2 ccm Serum Gertrud intraperitoneal:

Maus					
Maus	1				tot nach 2 Tagen.
„	2				„ „ 2 „
„	3				„ „ 5 „
„	4	0,2	Serum	Gertrud;	„ „ 2 „
„	5	0,2	„	„	„ „ 8 „
„	6	0,2	„	„	krank nach 5 Tagen, besser nach 7 Tagen, schwer krank nach 9 Tagen, besser nach 12 Tagen, tot nach 16 Tg.

Dieselben Erwägungen sind auch maßgebend, die Wertbestimmung des Dysenterieserums in der Praxis nicht an Kaninchen, sondern an Mäusen vorzunehmen.

Wir müssen nun noch mit einigen Worten auf die Schlußfolgerungen eingehen, die sich aus unseren Versuchen für die Auffassung des Dysenteriegiftes ergeben, namentlich auf die Frage, ob das Dysenterietoxin in Analogie zu setzen ist mit dem Tetanus- und Diphtherietoxin oder ob es den Endotoxinen näher steht. Von der Beantwortung dieser Frage hängt es auch ab, ob das Dysenterieserum, dessen giftneutralisierende Eigenschaften wir beschrieben haben, als ein antitoxisches aufzufassen ist, ob wir ein echtes Dysenterieantitoxin vor uns haben, welches dem Gesetz der Multipla im Ehrlich'schen Sinne gehorcht.

Diese Frage ist unbedingt zu bejahen, denn wir kennen bis jetzt kein mit Bakterienleibern oder deren Derivaten hergestelltes Serum, welches im Stande wäre, die Endotoxine von Bakterien so zu neutralisieren, wie das Dysenterieserum die Dysenterietoxine zu binden vermag. Auch spricht die durch Serumversuche nachgewiesene Identität der aus jungen Agarkulturen ausgewaschenen Gifte mit den in Filtraten der Bakterienkulturen enthaltenen für die Annahme, daß es sich um ein echtes Toxin handelt. Dieses wird durch das Dysenterieserum nach



dem Gesetz der Multipla neutralisiert. Wir können aber auf Grund anderer Versuche nicht die von manchen Autoren, so neuerdings von KRAUS, vertretene Ansicht teilen, daß Toxin und Endotoxin der Bakterien identisch sind. Vielmehr ist, wie aus den jetzt mitzuteilenden Versuchen hervorgeht, das lösliche Toxin der Dysenteriebakterien, von dem bisher in der Arbeit immer die Rede war, scharf zu trennen, von dem Endotoxin, einem Gift, welches in den Bakterienleibern enthalten ist. Unsere Versuche liefern eine neue Stütze für die alte PFEIFFER'sche Auffassung von den Endotoxinen, welche eben im Gegensatze zu den Toxinen nicht von den Bakterienzellen sezerniert werden. Das so wirksame rein antitoxische Serum neutralisiert nämlich die in den Bakterienleibern enthaltenen Gifte, die Endotoxine der Dysenteriebakterien, nicht. Entfernt man aus Agarkulturen durch einfaches Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung die Toxine, so sind diese gewaschenen Kulturen, gleichgültig ob sie formerhaltene oder durch Autolyse aufgelöste Bakterien enthalten, gleichfalls, wie oben mitgeteilt, für weiße Mäuse giftig. Zur Neutralisierung dieser Gifte war günstigstenfalls, wie oben erwähnt, das zehnfache derjenigen Menge Serum erforderlich, die das gleiche Multiplum der löslichen Giftdosis glatt neutralisierte. Daraus geht unwiderleglich hervor, daß wir zur Annahme von zwei Giften bei Dysenterie gezwungen sind: das eine derselben ist das lösliche Toxin, mit welchem das antitoxische Serum hergestellt ist. Dieses Toxin spielt bei der menschlichen Dysenterieerkrankung so wie bei der Erkrankung der Tiere zweifellos die dominante Rolle. Daneben ist aber auch die Leibessubstanz der Bakterien selbst giftig. Sie enthält Endotoxine, mit denen sich kein echt antitoxisches Serum herstellen läßt. Natürlich ist auch in der Leibessubstanz neben den Endotoxinen Toxin vorhanden. Hierdurch ist es selbstverständlich, warum ein mit abgetöteten oder lebenden Dysenteriebakterien hergestelltes Dysenterieserum neben seinen sicherlich vorhandenen, antiinfektiösen Effekten auch antitoxische Eigenschaften gegenüber den löslichen Toxinen entfaltet.

Für die Praxis ergibt sich nun die Folgerung, das Dysenterieserum mit Rücksicht auf die sicher nachgewiesenen antiinfektiösen Eigenschaften, die bei der Schutz- und Heilwirkung beim Menschen zweifellos eine nicht untergeordnete Rolle spielen können, mit den Bakterienleibern sowohl wie mit den Giften herzustellen. Da aber der Gehalt an Antitoxinen auf Grund aller Erfahrungen der Serotherapie für die Heilwirkung sicher das entscheidende ist, so sollte für die Wertbestimmung des Dysenterieserums die Festsetzung der antitoxischen Einheiten das wichtigste sein. Die von uns angegebene Methode läßt, was Einfachheit und Sicherheit anbetrifft, nichts zu wünschen übrig.



Literatur.

Kruse, Deutsche med. Wochenschrift 1906.
— desgl. 1901, 1903, 1907,
Shiga, ebenda 1901, 1903.
— Zeitschrift für Hygiene 1902, Band 41.
Dopter & Vaillard, Annales de l'Institut Pasteur 1905, 1906, 1907.
Kraus & Dörr, Wiener klinische Wochenschrift 1905, 1906.
— Zeitschrift für Hygiene 1906.
Dörr, Dysenterie-Toxin, Gustav Fischer Jena, 1907.
Lentz, Handbuch d. pathog. M. O. v. Kolle & Wassermann, Supplementband I.
Konradi, Deutsche med. Wochenschrift.
Flexner, Zentralblatt für Bakteriologie 1900, 1901.
Todd, Brit. med. journ. 1903.
— Journ. of Hygiene 1904.
Pane & Lotti, Zentralblatt für Bakteriologie 1907, Bd. 43.
Gabritschewsky, Zentralblatt für Bakteriologie 1904, Band 34, Ref.
Kruse, Ritterhaus, Kemp & Metz, Zeitschrift für Hygiene 1907, Band 57.
Lentz & Martini, Zeitschrift für Hygiene 1903.

Bezüglich weiterer Literaturangaben sei auf die Arbeiten von Kruse, Lentz, Kraus und Dörr verwiesen.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.]

Über Veränderungen am Zentralnervensystem bei experimenteller Dysenterievergiftung der Kaninchen.

Von Dr. H. Guggisberg.

(Mit Tafel I und II.)

Die epidemische Ruhr ist aufzufassen als eine akut einsetzende meistens mit Vergiftungserscheinungen einhergehende Dickdarminfektion. Nachdem von Shiga und Kruse der Erreger der epidemischen Dysenterie entdeckt und rein gezüchtet worden war, war ein wichtiges Problem die Frage nach der Natur des Dysenteriegiftes. Anfangs neigten die meisten Forscher der Anschauung zu, daß das Dysenteriegift als ein Endotoxin aufzufassen sei. Conradi gelang es nämlich mit Hilfe der antiseptischen Toluolautolyse und nachfolgender Filtration durch Berkefeldfilter aus Bakterienleibern (Agarkulturen) ein Gift darzustellen, das bei intravenöser Injektion von 0,1 ccm Kaninchen innerhalb 48 Stunden tötete. Es traten dabei typische Lähmungen auf, und auch die charakteristischen Darmveränderungen ließen sich bei der Sektion nachweisen. Dagegen mißlangen alle Versuche, im Filtrat von Bouillonkulturen Toxine nachzuweisen. Von 5tägigen Bouillonkulturen, durch Porzellanfilter filtriert, konnten 20, 30—50 ccm Flüssigkeit injiziert werden, ohne daß eine spezifische Wirkung auftrat. Daher wurde die Sekretion echter Toxine geleugnet. Im Jahre 1904 gelang es aber Rosenthal ein filtrierbares Toxin in flüssigen Kulturen des Bacillus Shiga-Kruse und zwar in alkalischer Martin'scher Bouillon nachzuweisen. Als Versuchstiere benutzte dieser Forscher Kaninchen, die sich sehr empfänglich für das Gift erwiesen. Auf diese Weise gelang es ihm bei 11tägigen bis drei Wochen alten Kulturen ein Toxin zu finden, das, beim Kaninchen intravenös injiziert, typische Veränderungen hervorrief. Von dreiwöchentlichen Kulturfiltraten betrug die Dosis letalis 0,1—0,2 ccm. Wie aus Bouillonkulturen, so gelang es Rosenthal auch aus Agarkulturen des Bacillus Shiga-Kruse ein echtes Toxin herzustellen. Er schüttelte 24 Stunden alte Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung und filtrierte. Das Filtrat war für Kaninchen giftig. Auch subkutane Injektionen, sowie intraperitoneale erwiesen sich als wirksam, jedoch nur in viel höheren



Dosen. Es ist bis jetzt nicht gelungen, in Kulturen des Dysenteriebazillus vom Typus FLEXNER ähnliche Toxine nachzuweisen. Es sind also diese beiden Typen nicht nur kulturell, sondern auch in ihren pathogenen Eigenschaften für Tiere, in ihrer Giftbildung verschieden. Bei den folgenden, auf Veranlassung von Herrn Prof. KOLLE unternommenen Untersuchungen soll nur von den Giftwirkungen des Bacillus dysenteriae vom Typus SHIGA-KRUSE die Rede sein.

Wirkungen des Giftes bei Kaninchen.

Wenn man ein empfängliches Versuchstier durch intravenöse subkutane oder intraperitoneale Injektion von Dysenteriegift tötet, zeigen sich hauptsächlich am Darmtraktus und am Nervensystem Veränderungen. Durch die Einführung von Ruhrbazillen durch das Maul kommt es bei Tieren nie zur Infektion. Auch vom Magendarmkanal aus ist das Gift unwirksam. DÖRR hat ferner Versuche angestellt, bei denen er das Gift direkt ins Coecum brachte. Er verwendete dazu als Versuchstiere Hasen und Kaninchen, die er laparotomierte. Mit einer Kanüle wurden einige ccm Dysenterietoxin in das Darmlumen injiziert. Die Einstichsstelle wurde abgebunden und verschorft. Die Tiere blieben vollständig gesund. Auch beim hungernden Tier und beim Tier, dessen Coecum durch spiritus sinapis in hochgradiger Weise verändert war, ließ sich eine Vergiftung vom Dickdarm aus nicht herbeiführen. Injiziert man aber Gift in die Wand des Coecums, dann gehen die Tiere unter typischen Erscheinungen zu Grunde.

Daraus geht hervor, daß das Toxin nur auf hämatogenem Wege den empfänglichen Organen zugeführt, in diesen seine Wirkung zur Geltung bringt. Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß die tötliche Wirkung des intravenös, subkutan, oder intraperitoneal einverleibten Toxins bei Kaninchen in erster Linie durch die Verankerung an das Nervensystem zu Stande kommt. Die Affinität des Giftes zum Darmkanal, in den offenbar eine Ausscheidung des Toxins aus dem Blut erfolgt, ist zwar nicht indifferent für das Tier, aber selten die direkte Todesursache. Von den beiden hauptsächlich beteiligten Organsystemen interessiert uns in vorliegender Arbeit hauptsächlich das Nervensystem.

Es ist von Dysenterieepidemien her bekannt, daß auch beim Menschen im Verlaufe der Erkrankung Erscheinungen von seiten des Nervensystems auftreten, wie wir das auch bei anderen Infektionskrankheiten kennen. Es tritt hier eine gewisse Analogie mit Diphtherie und Tetanus zu Tage. Gegen das Ende der Dysenterieerkrankung, oder im Heilungsstadium können nämlich Lähmungen auftreten. Meistens sind es nur leichte



Motilitätsstörungen in den Armen, die aber zu vollständiger Parese führen können. Bei der Sektion der mit Lähmungserscheinungen gestorbenen Menschen hat man in einzelnen Fällen Erweichungsherde in den Vorderhörnern des Cervikalmarkes gefunden.

Bei der experimentellen Dysenterievergiftung der Kaninchen zeigte sich, daß Störungen im Nervensystem fast konstant auftreten. Injiziert man einem Kaninchen eine wirksame Dosis Dysenterietoxin, so treten nach einiger Zeit Lähmungen auf. Die Inkubationszeit ist ziemlich verschieden. Sie beträgt im Minimum 24 Stunden, vor deren Ablauf nie deutliche Lähmungen konstatiert werden können. Die Inkubationsdauer ist nur zum Teil abhängig von der Menge des injizierten Giftes. Injiziert man Dosen, welche das mehrfache Multiplum der sicher tötlichen Dosis betragen, so kann der Exitus eintreten, bevor deutliche Lähmungen sich ausbilden. Bei sehr kleinen Dosen oder bei großer Resistenz des Tieres kann die Lähmung unter Umständen erst nach 7—10 Tagen auftreten. Die ersten Lähmungserscheinungen beim Kaninchen werden an den hintern Extremitäten beobachtet. Zuerst beginnen die Tiere diese nachzuschleppen. Dieser Zustand tritt in leichtem Grade meist schon am zweiten Tage auf. Nach und nach, nach dem oben angegebenen Inkubationsstadium, werden die Hinterbeine vollständig gelähmt. Diese Extremitäten liegen ganz schlaff da, meist beide nach einer Seite hingestreckt. Werden sie passiv bewegt, so bleiben sie in jeder beliebigen Lage liegen. Das Tier stützt sich nur auf die Vorderbeine; hinten liegt es auf der Glutealgegend einer Seite. Dieser Status kann in seltenen Fällen langsam wieder in Heilung übergehen. Hie und da tritt in diesem Stadium der Exitus ein; in der weitaus größten Zahl hingegen macht die Lähmung weitere Fortschritte, indem sie auch die vorderen Extremitäten ergreift. Das Tier liegt mit zurückgezogenem Kopf nur auf der einen Seite und besitzt keine Fähigkeit mehr, irgend welche Bewegung auszuüben. Manchmal hat es den Anschein, als ob auch die Nackenmuskeln, die den Kopf in seiner Lage halten, ergriffen wären, da auch der Kopf schlaff zur Seite geneigt ist. Von Dörr wird angegeben, daß unter Umständen die vorderen Extremitäten zuerst ergriffen werden. Von Dopter wird ferner als Vergiftungstypus der Kaninchen die spinale Hemiplegie angegeben. Ich habe diese beiden Abweichungen vom normalen Typus nie beobachten können. Dagegen wurde von Heller und de Mestral bisweilen der akute Eintritt vollständiger Lähmung konstatiert.

Interessant ist, daß die Lähmungserscheinungen auch auf die glatte Muskulatur übergreifen. Namentlich gegen das Ende zu sieht man oft konstantes Harnträufeln. Bei der Sektion findet man meist die Urinblase prall gefüllt. Wir haben also nicht nur eine Sphinkteren —, sondern auch eine Detrusorlähmung. Auch beständigen Abgang von Kot kann

man beobachten. Die Fäzes sind durchaus nicht immer diarrhoïsch, wie es eigentlich der Dysenterie entsprechen sollte; namentlich bei den akut verlaufenden Fällen sind sie bisweilen ganz normal. Das Toxin scheint also auf den Darm bei Kaninchen langsamer zu wirken.

Das paralytische Stadium dauert meist 1—2 mal 24 Stunden bis zum Eintritt des Exitus, sogar 3 mal 24 Stunden habe ich beobachtet. Die Prognose quoad vitam ist meist ungünstig. Doch kommt es, wie schon erwähnt, auch vor, daß ein gelähmtes Kaninchen die Vergiftung übersteht. So trat die Lähmung der hintern Extremitäten z. B. einmal erst am 6. Tage ein. Nach 2 mal 24 Stunden erholte sich das Kaninchen und wurde vollständig gesund.

Diese Lähmungserscheinungen sind äußerst charakteristisch und treten fast immer auf. Dopter gibt an, daß sie in 75—80 Proz. der Fälle vorkommen. Es ist auch hier möglich, daß die einzelnen Stämme etwas verschieden sind. Bei den sehr zahlreichen im Institut angestellten Versuchen bekamen alle Tiere diese Erscheinungen mit Ausnahme derjenigen, die der Intoxikation rasch erlagen oder solcher Tiere, die nach relativ kleinen Dosen oder nach Injektion nur schwacher Gifte erst nach 1—2 Wochen unter marantischen Symptomen ohne Lähmungen zugrunde gingen. Kaninchen, die 24 Stunden nach der Injektion zugrunde gingen, zeigten keine Lähmungen. In der Zeit hatte das Gift seine Wirkung auf das zentrale Nervensystem noch nicht bis zur Ausbildung von Lähmungen ausüben können.

Bei so typischen Lähmungserscheinungen, wie sie die Dysenterievergiftung der Kaninchen darbietet, ist mit einiger Bestimmtheit zu erwarten, daß man den anatomischen Grund dieser Veränderung auffinden könnte. Mit der Lösung dieser Frage hat sich in letzter Zeit besonders Dopter beschäftigt.

Dopter hat hauptsächlich Veränderungen am zentralen Nervensystem gefunden. Das periphere fand er frei. Er fixierte die Teile des Nervensystems in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit und färbte sie nach Marchi, Nissl und Weigert-Pal. Seine Resultate sind folgende:

Hier und da handelt es sich um diffuse Veränderung mit Hauptsitz im Lumbalmark, oder auch auf das gesamte Rückenmark sich erstreckend. Die graue Substanz ist allein ergriffen, und zwar ausschließlich die Vorderhörner: Chromophilie und Chromatolyse der Ganglienzellen, deren Grad sich ändert, je nach dem Fall.

Die weißen Stränge sind unversehrt. Die Gefäße dilatiert.

In anderen Fällen entwickeln sich echte Erweichungsherde in den Vorderhörnern. Diese Herde sind entweder einzeln, oder multipel, sitzen meist im Lumbalmark, können aber auch auf das ganze Rücken-



mark sich erstrecken, ja sogar bis ins Cervikalmark, oder bis zur Medulla oblongata hinaufreichen. In ihnen sind alle zelligen Elemente zerstört. Neurogliakerne und Ganglienzellen sind fast vollkommen verschwunden. Hie und da erstrecken sich diese Herde über die graue Substanz hinaus in die weißen Stränge, deren Bestandteile hier zerstört sind. Die Gefäße sind ad maximum dilatiert, mit Blutkörperchen strotzend gefüllt. Krankhafte Veränderungen der Meningen sind nicht nachzuweisen. Immerhin sind hie und da Hämorrhagien zu sehen, mehr oder weniger ausgebreitet, welche sich bis in gesunde Partien des Marks hinein erstrecken. DOPTER hält den ganzen Prozeß, sei er herdförmig oder diffus, für eine akute Myelitis und da hauptsächlich die Vorderhörner ergriffen sind, so gebraucht er den Namen: Poliomyelitis anterior acuta.

Ich habe, um die Frage der Veränderungen am Nervensystem bei Kaninchen, welche der Dysenterievergiftung erlegen waren, zu erforschen, 20 vergiftete Kaninchen untersucht. Die Kaninchen wurden auf ganz verschiedene Art mit Dysenteriegift behandelt, teils mit abgetöteten 16tägigen Bouillonkulturen, andere mit einer Aufschwemmung der auf Agar gezüchteten lebenden oder abgetöteten Dysenteriebakterien, teils mit Toxin, welches durch Filtrieren 16 Tage bis 3 Wochen alter gewöhnlicher alkalischer Bouillonkulturen, oder durch Filtrieren von Agaraufschwemmungen gewonnen war. Einige Kaninchen, deren Rückenmark ich untersuchte, dienten zu Wertbestimmungen des Dysenterieserums, welches sie zusammen mit Toxin, aber lokal getrennt, erhielten. Die Injektion des Giftes wurde stets intravenös gemacht.

Die Tiere wurden so bald wie möglich nach dem Tode seziert, das Rückenmark herausgenommen und nach unten angegebener Methode weiter behandelt. Die Herausnahme des Rückenmarkes geschah nach folgender Weise. Nach Freipräparieren der Processus spinosi und der Wirbelbogen wurden letztere beidseitig mit einer Knochenschere von unten nach oben durchtrennt und so der Wirbelkanal eröffnet. Hierauf werden die austretenden Nerven durchtrennt und das Rückenmark mit der Medulla oblongata herausgenommen samt der Dura mater spinalis. Am Kopf wurden die Knochen durchtrennt, die Dura gespalten und das Gehirn frei herausgenommen. Die makroskopischen Veränderungen, die dabei zu Tage traten, sind sehr geringfügiger Natur. Meist fehlen sie ganz. Sowohl die Häute wie die Substanz des Gehirns selbst sind ganz normal. Dies ist auch da der Fall, wo nachher mikroskopisch ausgedehnte Veränderungen nachzuweisen sind. Hie und da sind die weichen Hirnhäute hyperämisch. Auch die Durchfeuchtung des Gehirns und Rückenmarks ist hie und da ziemlich stark, so daß wir ein leichtes Hirnödem annehmen können. In vereinzelten Fällen



konnte ich Blutungen in die weichen Hirnhäute konstatieren. Sie haben ihren Hauptsitz in den Häuten des Rückenmarks und sind diffus verteilt. Auf dem Rückenmarkquerschnitt waren in zwei Fällen punktförmige Hämorrhagien nachweisbar. Von Erweichungsherden war weder im Gehirn noch im Rückenmark makroskopisch etwas zu sehen.

Die so präparierten Rückenmark- und Gehirnstücke wurden nun einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Die Methode zur Einbettung und Färbung, die ich bei meinen Versuchen anwandte, ist folgende. Vor allem wurden möglichst kleine Stücke Rückenmark und Gehirn, ersteres mit Dura mater, in 10 proz. Formol eingelegt. Dort blieben sie zur Härtung 3 bis 4 Tage liegen. Nachdem die Dura mater mit größter Vorsicht vom Rückenmark abgezogen war, geschah die weitere Härtung folgendermaßen: Müller'sche Flüssigkeit 8 Tage. M. Fl. + 1 proz. OS-Säure im Verhältnis 2 : 1 8 Tage. Gründliches Auswaschen im laufenden Wasser einige Stunden. Darauf Nachhärten in steigenden Konzentrationen Alkohol 30 Proz., 60 Proz., absolut je 2 mal 24 Stunden. Darauf Celloidineinbettung. Um gute Schnittpräparate zu erhalten, erwies es sich als notwendig, die Präparate mindestens 3 Wochen im Celloidin liegen zu lassen. Mit dieser Methode, die zuerst von Marchi angegeben wurde, sollen alle Erweichungsherde dunkelgefärbt werden. Die Fettkörnchenzellen werden schwarz gefärbt. Zur Vervollständigung der Färbung wurden die Schnitte nachgefärbt nach van Gieson und zwar mit Weigert'schem Eisenhämatoxliyn, das aus einer Mischung von zwei Lösungen besteht:

I. Lösung:	Hämatoxylin	1,0
	Alkohol 95 Proz. . . .	100,0
II. Lösung:	Liquor ferri sesquichlorati	5,0
	Acid muriat.	1,0
	Aq. dest.	100,0

Die Lösungen werden zu gleichen Teilen gemischt. Die Mischung hält sich aber nur einige Tage. Mit der Mischung färbt man 1 bis 3 Minuten und spült mit Brunnenwasser ab. Dann bringt man die Schnitte in eine Lösung von folgender Zusammensetzung: Konzentrierte wässrige Pikrinsäurelösung 100,0 und 1 proz. wässrige Säurefuchsinlösung 10,0.

Mit dieser Methode gelingt es, wie wir später sehen werden, die Ganglienzellen deutlich zu färben und ihre Elemente gut zu differenzieren.

Ich will von meinen Resultaten zuerst drei Fälle herausgreifen und genau beschreiben; die Befunde bei je einem Tier mit leichten, mit mittleren und endlich mit starken Veränderungen.



Kaninchen XII.

15. Mai intravenöse Injektion von 0,75 ccm Dysenterie-Toxin hergestellt aus 3 Wochen lang bebrüteter Bouillonkultur.

17. Mai leichte Paralysen hinten. Harnträufeln.

18. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Ziemlich ausgedehnte Blutungen in die weichen Häute des Rückenmarkes. Auf dem Querschnitt des Rückenmarkes, besonders in der Lumbal- und Dorsalgegend, einige punktförmige Hämorrhagien.

Mikroskopischer Befund:

Lumbalmark. In der grauen Substanz zahlreiche normale Ganglienzellen mit normalem Tigroid. Kern und Kernkörperchen erhalten, Fortsätze der Zellen gut erhalten. In den Vorderhörnern multiple kleine Blutungen. Nur vereinzelte Ganglienzellen etwas geschrumpft.

Dorsalmark zeigt gleichen Befund.

Cervikalmark zeigt normalen Befund.

Medulla oblongata zeigt normalen Befund.

Anatomische Diagnose: Geringe Sklerose im Lumbal- und Dorsalmark. Multiple Blutungen in den Vorderhörnern des Lumbal- und Dorsalmarkes.

Kaninchen II.

30. April intravenöse Injektion von 0,25 ccm Dysenterie-Toxin von 16 Tage alter Bouillonkultur.

1. Mai morgens. Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten. Konstantes Harnträufeln. Unwillkürliches Abgehen von Kot, der nicht diarrhoïsch ist.

2. Mai abends. Exitus.

Makroskopischer Befund: Hirnhäute normal. Sowohl Rückenmark wie Gehirn zeigen keinen abnormalen Befund.

Mikroskopischer Befund:

Lumbalmark. Keine normalen Ganglienzellen sichtbar. Große Mehrzahl geschrumpft, Protoplasma sklerotisch, z. T. von Spalten durchzogen. Fortsätze größtenteils verschwunden. Zellkonturen unregelmäßig zackig. In einem Vorderhorn eine Gruppe gequollener Ganglienzellen, Zellkonturen verschwommen. Protoplasma schollig. In der Peripherie der Zelle deutlich Vakuolen. Kern undeutlich.

Dorsalmark. Wie das Lumbalmark.

Cervikalmark. In einem Vorderhorn einige wenige erhaltene Ganglienzellen von normaler Struktur. Die meisten geschrumpft. Protoplasma sklerotisch.



Medulla oblongata. Neben normalen Ganglienzellen andere mit Tigrolyse.

Anatomische Diagnose: Ausgedehnte Sklerose der Ganglienzellen mit Hauptsitz in Lumbal- und Dorsalmark.

Kaninchen XI.

14. Mai intravenöse Injektion von 0,25 ccm. Filtrat von Agarkulturaufschwemmung.

15. Mai abends leichte Lähmung der hinteren Extremitäten.

16. Mai totale Lähmung der Extremitäten. Beständiges Harnträufeln.

17. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: In den weichen Häuten des Gehirns und Rückenmarks multiple kleine Blutungen. Auf dem Querschnitt des Rückenmarks und der Medulla oblongata multiple, mehr zentral gelegene Blutungen. Gehirn stark durchfeuchtet, ohne deutliche Blutung.

Mikroskopischer Befund:

Lumbalmark: Die graue Substanz besteht zum großen Teil nur noch aus Stützgewebe; Gliazellen und -Fasern. Neurogliakerne deutlich. In den Lücken hie und da ganz degenerierte Ganglienzellen. Zellkonturen vollständig verschwommen. Das Protoplasma besteht aus feinsten Körnchen. In der Mitte der stark geschrumpfte Kern, oft noch mit deutlichem Kernkörperchen. Stellenweise an Stelle der Ganglienzellen eine Lücke, zum Teil mit feinsten Körnchen ausgefüllt. Hier ist der Kern vollständig verschwunden. Ganglienzellenfortsätze verschwunden. In der grauen Substanz hauptsächlich in den Vorderhörnern multiple kleine Blutungen. Die weiße Substanz zeigt diffuse Läsionen. Neben wenigen normal aussehenden Achsenzylindern sind einzelne gequollen hydropisch, die meisten auf dem Querschnitt fehlend.

Dorsalmark. Im Vorderhorn zahlreiche Ganglienzellen, geschrumpft. Konturen deutlich. Protoplasma hyalin oder feinkörnig. Kern und Kernkörperchen erhalten, hie und da geschrumpft. Fortsätze meist noch vorhanden, aber etwas geschrumpft. In einem Vorderhorn eine kleine Blutung.

Cervikalmark. Zahlreiche Ganglienzellen bestehen nur aus einem Haufen feinster Körner mit zentralem geschrumpftem Kern. Ganglienzellenfortsätze verschwunden. In der grauen Substanz multiple kleine Blutungen.

Medulla oblongata. Die meisten Ganglienzellen sind normal. Andere sind gequollen. Protoplasma feinkörnig. Im Protoplasma gegen den Rand der Zelle Vakuolen.

Anatomische Diagnose. Nekrose der nervösen Elemente im Lumbalmark in der Form von körnigem Zerfall der Ganglienzellen, und segmentalem Zerfall der Achsenzylinder. Im übrigen Rückenmark und Medulla oblongata nur teilweise körniger Zerfall; sonst Sklerose der Ganglienzellen. Multiple Blutungen in der grauen Substanz.

Die übrigen Befunde gebe ich nur ganz kurz wieder:

Kaninchen I.

30. April intravenöse Injektion von 0,1 ccm 16 Tage alter Bouillonkultur.
2. Mai Geringe Lähmung der hinteren Extremitäten.
3. Mai alle Extremitäten vollständig gelähmt. Unwillkürliches, konstantes Abgehen von Urin.
5. Mai Exitus

Makroskopischer Befund: Hyperämie der Hirnhäute.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen im Dorsalmark und Cervikalmark. Blutungen in der grauen Substanz im Dorsal- und Cervikalmark.

Kaninchen III.

30. April intravenöse Injektion von 0,5 ccm 16 Tage alter Bouillonkultur.
1. Mai Exitus, ohne daß typische Lähmung eingetreten ist.

Makroskopischer Befund: negativ.

Mikroskopischer Befund: Ganz geringe Sklerose der Ganglienzellen im Rückenmark. In der grauen Substanz des Dorsalmarkes eine Blutung.

Kaninchen V.

1. Mai intravenöse Injektion von 1 ccm eines Filtrates 48 Stunden alter Dysenterie-Agarkulturen. Zur Aufschwemmung der Agarkultur wurde 30 ccm NaCl-Lösung pro Kulturflasche (ca. 200 cm^2) angewandt. Stamm Rom.
3. Mai morg. Lähmung der hinteren Extremitäten. Harnträufeln.
3. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Keine Veränderungen am Gehirn und Rückenmark.

Mikroskopischer Befund: 'Sklerose der Ganglienzellen im Rückenmark. Im Vorderhorn des Cervikalmarkes multiple kleine Blutungen.

Kaninchen VI.

1. Mai Injektion wie bei V (Stamm Forster).
3. Mai morg. Lähmung hinten und vorn. Beständiges Harnträufeln.
3. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Keine Veränderungen am zentralen Nervensystem.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen in der Medulla spinalis und oblongata. Im Lumbalmark körniger Zerfall der Ganglienzellen. Blutungen in der grauen Substanz des Dorsal- und Cervikalmarkes.

Kaninchen VII.

1. Mai intravenöse Injektion wie bei V, Stamm Colombo.
4. Mai Geringe Paresen der hinteren Extremitäten.
5. Mai Totale Lähmung vorn und hinten. Beständiges Abgehen von Urin und Kot. Kot etwas dünn, aber ohne Beimischung von Blut.
5./6. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Hirnhäute hyperämisch. Im Dorsalmark einige kleine subarachnoidale Blutungen.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen in Medulla spinalis und oblongata. Blutungen in der grauen Substanz des Lumbal- und Cervikalmarks.

Kaninchen IX.

7. Mai intravenöse Injektion von 1,0 ccm der Emulsion wie bei VIII.
10. Mai deutliche Lähmung hinten.
12. Mai Lähmung aller Extremitäten. Harnträufeln.
13. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: normal.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen mit Hauptsitz im Lumbalmark.

Kaninchen X.

14. Mai intravenöse Injektion von 0,5 ccm Agarkulturfiltrat. Stamm Rom.
15. Mai Paralysen hinten und vorn. Kopf ist ganz zur Seite geneigt.
16. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: negativ.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen in der Medulla spinalis und oblongata. Blutungen im Vorderhorn des Cervikalmarkes.

Kaninchen XIII.

15. Mai intravenöse Injektion von 0,5 ccm Toxin von 3 Wochen alter Bouillonkultur.
18. Mai Lähmung aller Extremitäten. Bald nachher Harnträufeln. Beständiger Abgang von Kot.
20. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Starke Hyperämie der Hirnhäute.

Mikroskopischer Befund: Die Ganglienzellen des Lumbal- und Dorsalmarkes zeigen teils Sklerose, teils körnigen Zerfall. Im Cervikalmark Sklerose. Multiple Blutungen in der grauen Substanz des Lumbalmarkes.

Kaninchen XIV.

15. Mai Intravenöse Injektion von 0,25 ccm des gleichen Toxins wie bei XIII.
18. Mai Lähmung der hinteren Extremitäten.
19. Mai Lähmung aller Extremitäten. Harnträufeln.
21. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Keine Veränderung.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen in Rückenmark und Medulla oblongata. In der grauen Substanz des Lumbalmarks multiple Blutungen.



Kaninchen XV.

14. Mai Injektion intravenös 0,5 ccm Toxin aus 9 Wochen alter Bouillonkultur.
18. Mai Leichte Lähmung der hinteren Extremitäten.
19. Mai Totale Lähmung der Extremitäten. Beständiges Abgehen von Kot und Urin.
20. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Hyperämie der Meningen.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen im Rückenmark. Blutungen in der grauen Substanz des Lumbal- und Cervikalmarks.

Kaninchen XVI.

18. Mai intravenöse Injektion von 0,5 ccm Agarkulturfiltrat wie oben. 48 Stunden alte Kultur.
20. Mai Lähmung der hinteren Extremitäten.
22. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: normale Verhältnisse.

Mikroskopischer Befund: Geringe Sklerose der Ganglienzellen im Rückenmark.

Kaninchen XVII.

18. Mai Intravenöse Injektion von 0,25 ccm Filtrat einer 48 Stunden alten Agarkultur.
21. Mai Lähmung aller Extremitäten.
23./24. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Hämorrhagien der weichen Häute in der Cervikalgegend und Lumbalgegend.

Mikroskopischer Befund: Ausgedehnte Sklerose der Ganglienzellen im gesamten Rückenmark.

Kaninchen XVIII.

24. Mai Intravenöse Injektion von 0,5 ccm Toxin, einige Minuten nachher 1 ccm bakterizides Serum.
26. Mai Lähmung aller Extremitäten. Harnträufeln.
27. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: normal.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen im Rückenmark. Im Cervikalmark körniger Zerfall; daselbst multiple kleine Blutungen in den Vorderhörnern.

Kaninchen XIX.

24. Mai intravenöse Injektion von 0,5 ccm Filtrat einer Agarkultur. 0,5 ccm bakterizides Serum.
26. Mai Alle Extremitäten total gelähmt. Abgang von Urin und Kot fast beständig.
27. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Weiche Häute des Rückenmarks zeigen multiple Blutungen. Auf dem Querschnitt, namentlich im Cervikalmark und Medulla oblongata kleine punktförmige Hämorrhagien.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen in der Medulla oblongata und spinalis. Hie und da körniger Zerfall. Hauptveränderung im Cervikalmark. Überall, namentlich in der Medulla oblongata multiple Blutungen in der grauen Substanz.



Kaninchen XX.

27. Mai intravenöse Injektion von 0,5 cm^3 Toxin und bakterizides Serum.
30. Mai Lähmungen aller Extremitäten.
31. Mai Exitus.

Makroskopischer Befund: Normale Verhältnisse.

Mikroskopischer Befund: Sklerose der Ganglienzellen in Rückenmark und Medulla oblongata. Im Lumbalmark sind einige Ganglienzellen in körnigem Zerfall.

Ich möchte hier nicht verfehlen, Herrn Prof. HOWALD, der die Güte hatte, die Präparate durchzusehen und die soeben mitgeteilten Befunde zu kontrollieren, meinen Dank auszusprechen.

Die Veränderungen, welche das Dysenterietoxin am zentralen Nervensystem vergifteter Kaninchen hervorruft, sind also, wie aus den Protokollen zu ersehen ist, konstanter Natur und zeigen nur graduelle Unterschiede. Die pathologischen Befunde kommen fast ausschließlich in der grauen Substanz des Rückenmarkes und des verlängerten Marks vor. Zusammenfassend läßt sich über sie folgendes sagen: Makroskopisch sieht man, daß die Läsionen meistens diffus sind. Herdförmige Veränderungen, wie sie DOPTER beschreibt, habe ich nie beobachten können. Meist ist der Sitz der Hauptveränderungen im Lumbalmark, obwohl dieser Befund durchaus nicht konstant ist. Denn zuweilen ist besonders das Cervikalmark am ausgedehntesten verändert. Betrachtet man mikroskropisch einen Querschnitt und zwar mit schwacher Vergrößerung, so fällt sofort die geringe Zahl von Ganglienzellen auf. Obj. 3 Ocular 1 zeigt uns, wie auf beiliegender Zeichnung wiedergegeben, die Vorderhörner voll kleiner stark gefärbter Ganglienzellen. Im veränderten Rückenmark sieht man, mit derselben Vergrößerung, nur vereinzelte schwach gefärbte Zellen, die für Ganglienzellen angesprochen werden können. Starke Vergrößerung: Objektiv 7 oder noch besser Ölimmersion zeigt die mannigfaltigsten Veränderungen im zentralen Nervensystem. Um zu konstatieren, ob es sich nicht etwa um Leichenveränderung, oder um Kunstprodukte bei der Härtung handelte, habe ich zur Kontrolle das Rückenmark von normalen Kaninchen unsersucht. Härtung und Färbung war durchaus dieselbe, wie bei den dysenterie-vergifteten Tieren. Bei dieser Fixierung und Färbung gelingt es, ähnlich wie mit der NISSL'schen Methode, bei Ganglienzellen die sogenannten NISSL'schen Körner darzustellen. Das Protoplasma sondert sich in eine nicht färbbare Grundsubstanz, die sich in Form von dunkeln Körnern und Schollen präsentiert. Wegen des getigerten Aussehens, das der Zellkörper dadurch erhält, hat LENHOSSEK die Bezeichnung Tigroid für die Substanz gewählt. Zur Darstellung der Substanz ist notwendig, das Präparat, bevor es in MÜLLER'scher Flüssigkeit gehärtet wird, zuerst einige Tage in Formol zu legen. Beim Rückenmark der vier normalen



Kaninchen ist das Tigroid stets deutlich, namentlich wenn mit Eisenhämatoxylin schwach gefärbt wird. Bei Färbung von 1 Minute erscheint die ganze Zelle ziemlich intensiv gefärbt. Von den gleich zu beschreibenden Veränderungen der Ganglienzellen habe ich beim Rückenmark normaler oder an anderen Krankheiten verendeter Kaninchen niemals etwas beobachten können.

Die Veränderungen bei Tieren, welche der Dysenterievergiftung erlegen waren, betreffen in der grauen Substanz fast ausschließlich die Ganglienzellen. In leichteren Fällen ist das Protoplasma homogen, wachsartig. Das Tigroid ist undeutlich, hie und da nur um den Kern angeordnet, an der Peripherie verschwunden, oft ganz fehlend, was Schmaus als Tigrolyse bezeichnet. Die Zelle ist dabei rissig, hie und da von Spalten durchzogen. Die Zellkonturen sind meist unregelmäßig, zackig. Sehr häufig bilden sich Vakuolen, Bläschen im Protoplasma, namentlich am Rande der Zellen, in der Einzahl oder auch multipel. Der Kern, normalerweise in den Ganglienzellen außerordentlich groß, ist geschrumpft, hie und da fehlt er ganz. Die Ganglienzellenfortsätze sind bei starken Veränderungen meist zerstört. Diesen Zustand können wir am besten mit Sklerose der Ganglienzellen bezeichnen. Sind die Veränderungen geringfügiger Natur, so finden wir neben sklerotischen Zellen auch normale Ganglienzellen. Bei Veränderungen mittleren Grades ist eine totale Sklerose aller Ganglienzellen vorhanden. Bei den stärksten Veränderungen treten noch andere Erscheinungen hinzu. Hier kommt es zu einer vollständigen Nekrose der Ganglienzellen. Sie bestehen nur aus einem Haufen feiner Körner, die ein Feld bilden, das größer ist als eine Ganglienzelle mit undeutlichen verwaschenen Konturen; im Zentrum ist der unregelmäßig geschrumpfte Kern gelegen. Oft ist an Stelle der Zelle nur eine Lücke, zum Teil mit feinsten Körnchen ausgefüllt; ein Kern fehlt, ein Zustand, den wir als körnigen Zerfall der Ganglienzellen bezeichnen müssen. Wir haben es bei diesen beiden Prozessen, Sklerose und körnigem Zerfall, nur mit einem Zugrundegehen der nervösen Bestandteile zu tun. Das Gliagewebe, sowohl Zellen wie Fasern, ist gut erhalten. Eine Veränderung ist noch ziemlich konstant, das sind die Blutungen. Sie fehlen selten, sitzen meist in der grauen Substanz, besonders in den Vorderhörnern und gehen wohl meist von Kapillaren aus. Der Einwand, daß diese Blutungen etwa postmortal durch Zerrungen bei der Herausnahme entstanden sind, läßt sich durch die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen widerlegen. Es wurde bei den 4 normalen Kaninchen auch nicht die geringste Blutung konstatiert. Die Herausnahme des Rückenmarkes muß sehr sorgfältig vorgenommen werden und zwar, wie schon früher gesagt, zusammen mit der Dura. Zerrungen,



durch welche die Kapillaren innerhalb der grauen Substanz zerreißen würden, würden sicherlich zugleich das so empfindliche Gewebe zerstören.

Die weiße Substanz ist in der weitaus größten Zahl intakt. Nur bei den stärksten Läsionen kommt es zu einem Zerfall von Achsenzylindern und Markscheiden.

Fettkörnchenzellen oder Körnchenkugeln, wie sie beim Untergang von nervöser Substanz infolge entzündlicher Vorgänge auftreten, sind nicht zu beobachten. Bei chronischen und primären Degenerationsprozessen pflegen sie auch sonst spärlich zu sein.

Im Gehirn der untersuchten Tiere, von dem ich bei einzelnen Fällen ein Stück aus den Zentralwindungen untersuchte, habe ich keine Abweichung vom normalen Befund nachweisen können.

Warum das Gift, wenn es in die Blutzirkulation aufgenommen wird, seine Hauptveränderungen im Rückenmark und später im Darm setzt, können wir uns aus der Ehrlich'schen Theorie erklären. Die Zellen der betreffenden Organe, besonders die Ganglienzellen, besitzen ein besonderes Bindungsvermögen für das Dysenteriegift, und einmal gebunden, übt das Gift seine verheerende Wirkung aus.

Wir können also die Veränderungen, die bei experimenteller Dysenterie im Rückenmark auftreten, zusammenfassen und bezeichnen als Sklerose und körnigen Zerfall der Ganglienzellen des Lumbal- und Cervikalmarkes, verbunden mit Blutungen in die weichen Häute und graue Substanz.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I. Figur 1. Normales Rückenmark bei ganz schwacher Vergrößerung. Ganglienzellen in den Vorderhörnern zahlreich, dunkel gefärbt.

Figur 2. Der gleiche Schnitt wie Figur 1 bei starker Vergrößerung. Ölimmersion. Normale Ganglienzelle mit Tigroid.

Figur 3. Rückenmark bei Dysenterievergiftung. Veränderung mittleren Grades (schwache Vergrößerung). Im Vorderhorn Ganglienzellen spärlich.

Tafel II. Figur 4. Der gleiche Schnitt wie Figur 3 (bei starker Vergrößerung). Ölimmersion. Zwei sklerotische Ganglienzellen. Protoplasma homogen. Tigroid verschwunden (Tigrolyse). Eine Ganglienzelle von Spalten durchzogen. Zellkonturen



unregelmäßig. Im Protoplasma Vakuolen. Kern geschrumpft. Ganglienzellenfortsätze fehlend.

Figur 5. Rückenmark bei Dysenterievergiftung. Ausgedehnte Veränderungen (schwache Vergrößerung). In den Vorderhörnern multiple kleine Blutungen. In den Vorderhörnern keine Ganglienzellen sichtbar.

Figur 6. Der gleiche Schnitt wie Figur 5 (Ölimmersion). Zwei stark degenerierte Ganglienzellen. Konturen zackig, verschwommen. Protoplasma hyalin. Kern geschrumpft. Fortsätze fehlen. In der Mitte an Stelle einer Ganglienzelle nur eine Lücke mit feinsten Körnchen ausgefüllt; der Kern fehlt.

Literatur.

Dörr, Dysenterietoxin. Jena, Gustav Fischer 1907.
Dopter, Annales de l'Institut Pasteur 1905.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.]
Direktor: Prof. Dr. W. KOLLE.

Studien über Serum-Überempfindlichkeit, im besonderen das Theobald Smith'sche Phänomen.

Von Dr. med. **WALTER FREY** in Bern.

Die Frage der Überempfindlichkeit ist durch die aus den letzten Jahren stammenden Untersuchungen von ARTHUS über „Anaphylaxie", von THEOBALD SMITH, v. PIRQUET über die „Serum-Überempfindlichkeit" und „Serumkrankheit" und die neueren Arbeiten über die kutane und konjunktivale Einverleibung des Tuberkulins wieder aktuell geworden und verdient Beachtung für den Kliniker und Serumtherapeuten wie für den Bakteriologen. Auch die neueren Studien über Syphilis, sowie v. PIRQUETS klinische Beobachtungen über die beschleunigte Reaktion bei der Revaccination, welche ein Analogon der beschleunigten Reaktion der mit Serum Reinjizierten bildet, haben das Interesse an der Frage der Überempfindlichkeit von neuem belebt, über die ich im folgenden auf Anregung von Herrn Professor KOLLE und unter seiner Leitung eine Anzahl Untersuchungen angestellt habe. Es galt namentlich, in Ergänzung der OTTO'schen Angaben über die hochgradige Serumüberempfindlichkeit, welche von THEOBALD SMITH bei den mit Diphtherieserum und Diphtheriegift vorbehandelten Tieren zuerst gefunden und als „THEOBALD SMITHsches Phänomen" von R. OTTO bezeichnet wurde, weitere Untersuchungen mit anderen Bakteriengiften und den zugehörigen Antisera anzustellen.

Die Erscheinungen der Idiosynkrasie (Empfindlichkeit mancher Menschen gegen Krebse, Erdbeeren usw.) können als natürliche Überempfindlichkeit oder natürliche Anaphylaxie der erworbenen gegenübergestellt werden, welche entsteht nach der Einverleibung der verschiedensten giftigen und an sich nicht giftigen Substanzen. Die Anaphylaxie steht also im direkten Gegensatz zur Immunität, bei der mehrmalige Einverleibung einer giftigen Substanz in kleineren Mengen gegen die tötlichen Gaben Schutz verleiht.

RICHET machte die Beobachtung, daß gewisse Gifte, den Versuchstieren einverleibt, nicht einen Zustand gesteigerter Widerstandskraft



hervorrufen, sondern bei wiederholten Injektionen immer schlechter ertragen werden. Mit Aktiniengift vorbehandelte Hunde zeigen schwerste Krankheitserscheinungen, wenn man ihnen dieselbe vorher gut ertragene Dosis nach 2—3 Wochen wieder einspritzt.

Nicht aber nur bei Einverleibung von tierischen Giften, sondern auch bei Bakteriengiften ist die Anaphylaxie zuweilen anstatt der für gewöhnlich zu stande kommenden Immunität beobachtet worden. Zuerst hat BEHRING eine solche histiogene Überempfindlichkeit für immunisierte Pferde festgestellt. BEHRING und BRIEGER sahen nämlich, daß nach länger dauernder Immunisierung bei Pferden zwar große Mengen Tetanus- und Diphtherieantitoxin im Blute kreisen, daß aber trotzdem manche Tiere nach Einspritzung ganz geringer Mengen des betreffenden Toxins rasch zugrunde gehen können. RIST machte die Beobachtung, daß Meerschweinchen, welche die intraperitoneale Injektion von 0,01 bis 0,5 cg in bestimmter Weise getrockneter und mit Kochsalz verriebener Diphtheriebazillen injiziert erhielten, diese Injektion überstehen; wenn man ihnen aber nach einigen Wochen, nachdem sie ihr früheres Gewicht vollständig wieder gewonnen hatten, dieselbe Dosis Diphtheriebazillen injiziert, so vertrugen sie dieselbe viel schlechter, und eine dritte Injektion tötete die Tiere in der Regel. Zu analogen Resultaten kam COURMONT nach Versuchen mit Tuberkelbazillen. Ein sehr prägnantes Beispiel erworbener Anaphylaxie sind ferner die Tuberkulinreaktionen der Tuberkulösen; sie alle sind der Ausdruck einer spezifischen Giftüberempfindlichkeit.

Immerhin bildet diese nach Injektionen tierischer, pflanzlicher oder bakterieller Gifte bei Tieren eintretende spezifische Überempfindlichkeit doch die Ausnahme. Weit häufiger kommt an Stelle der Immunität dagegen die Anaphylaxie zustande, wenn Tieren artfremdes Eiweiß, das für die meisten Individuen an sich nicht einmal ein Gift darstellt, mehrmals injiziert wird. Schon WOLFF machte aufmerksam auf die Empfindlichkeit der Versuchstiere gegen wiederholte Injektionen von körperfremdem Eiweiß. Dann kam die Publikation von ARTHUS, der nachwies, daß sich bei Kaninchen nach mehrfachen intravenösen Injektionen von Normalpferdeserum eine spezifische hochgradige Überempfindlichkeit einstellen kann. Die Tiere erkrankten bei zunehmend kürzerer Inkubationszeit mit schweren Allgemeinerscheinungen, starken Hautinfiltrationen („ARTHUS'sches Phänomen"). Nach HÉRICOURT und RICHET verursacht Aalserum bei Hunden ebenfalls nach wiederholter Injektion statt Immunität eine Überempfindlichkeit. In umfassender Arbeit berichteten dann v. PIRQUET und SCHICK über ihre Beobachtungen an mit Diphtherieserum behandelten Kindern. Sie formulierten den Begriff der „Serumkrankheit" und zeigten besonders,



daß ein prinzipieller Unterschied besteht zwischen Erst- und Re-injizierten. Wir können sagen, bei Erstinjizierten, welche Krankheitssymptome aufweisen, besteht eine natürliche Anaphylaxie, beim erkrankenden Reinjizierten dagegen eine erworbene Überempfindlichkeit. Die klinischen Symptome der Serumkrankheit setzen beim Erstinjizierten zwischen dem achten und neunten Tag ein, bestehen in Exanthemen, häufig auch begleitet von Fieber, Drüsenschwellung, Ödemen, Gelenkschmerzen. Die Reinjizierten verhalten sich anders; wir bekommen die „sofortige verstärkte Reaktion" zu Gesicht, wenn bei der Erstinjektion große Dosen Serum verwendet wurden, und zwischen Erst- und Reinjektion ein Intervall von 3 bis 8 Wochen liegt; erfolgt die zweite Seruminspritzung aber nach einem längeren Intervall, so kommt es zur „beschleunigten Reaktion". Fast gleichzeitig mit dieser Arbeit erschienen die interessanten Ausführungen von Otto über das „Theobald Smith'sche Phänomen", die die Basis bildeten für eine ganze Reihe rasch aufeinander folgender Publikationen. Von den Autoren, welche diese Frage besonders studiert haben, müssen erwähnt werden Rosenau und Anderson, Besredka und Steinhardt, Nicolle, Richet.

Nach v. Pirquet und Otto kann man folgendes Schema der Überempfindlichkeit (Anaphylaxie, Sensibilisierung) aufstellen.

Überempfindlichkeit ist beobachtet:

1. Bei der wiederholten Injektion bestimmter, nicht vermehrungsfähiger Substanzen und zwar von:

a) abgetöteten Bakterien und Bakterienprodukten,

b) bestimmten tierischen Giften (Aktiniengift bezw. Mytilo-Congestine),

c) verschiedenen Eiweißsubstanzen (Blutserum, Blutkörperchen, Organextrakte, Milch, Spermatozoen).

2. Bei der wiederholten Infektion (Reinfektion) mit lebendem, vermehrungsfähigem Virus (bei experimenteller Syphilis, Revaccination einigen akuten Infektionskrankheiten und nach wiederholter Injektion von Hefe).

3. Bei abwechselnder Einführung von lebenden Bakterien und ihren leblosen Stoffwechselprodukten und vice-versa. Bei der Tuberkulose wurde z. B. beobachtet

a) Tuberkulinüberempfindlichkeit bei tuberkulösen Individuen und

b) beschleunigter Infektionsverlauf bei Tieren, die bestimmte Zeit vorher mit Filtraten von Tuberkelbazillenkulturen vorbehandelt waren.

Trotz der großen Energie, mit welcher die Forscher an die Lösung dieser auch für die therapeutische Medizin bedeutungsvollen Fragen herangingen und der vielen bereits festgestellten Tatsachen, sind doch noch manche Punkte in der Frage der Anaphylaxie strittig geblieben, namentlich auch in theoretischer Beziehung; die folgenden Untersuchungen sollen zur Klärung desselben beitragen.

I.

Ehe ich zur Aufstellung neuer Versuchsanordnungen komme, will ich kurz über die Versuche an Tieren berichten, bei denen das THEOBALD SMITH'sche Phänomen geprüft wurde. Dasselbe besteht darin, daß Meerschweinchen, welche zu Versuchen, den Wert des Diphtherieheilserums zu bestimmen, gedient hatten und aus diesen Versuchen scheinbar ohne Schaden hervorgegangen waren, eine hochgradige Überempfindlichkeit gegenüber der Einverleibung normalen Pferdeserums zeigen, so daß sie zum Teil akut eingehen oder doch schwer erkranken, wenn man ihnen einige Wochen später einige ccm Normal-Pferdeserum injiziert. Auch meine Versuchstiere hatten zu Wertbestimmungsversuchen gedient; ihr Gewicht lag zwischen 250 und 300 g.

Tabelle I.

	Gift	Antitoxin	Prüfung nach Wochen	Dosis des Normal-Pferdeserums ccm intraperitoneal	Erfolg
1.	0,365	0,003	2	5,0	schwer krank.
2.	0,365	0,005	2	5,0	nach 20 Min. tot.
3.	0,365	0,005	4	5,0	schwer krank.
4.	0,365	0,005	6	5,0	krank.
5.	0,365	0,005	8	5,0	leicht krank.
6.	0,365	—	2	5,0	gesund.
7.	Kontrolle	—	—	5,0	„

Der Versuch bestätigte die Angaben der Autoren vollkommen. Die Krankheitserscheinungen bestehen in schweren Fällen in dem Eintritt von Zuckungen, bedeutender Dyspnoe, Collaps; in den leichteren bleibt es bei mehr oder weniger großer Unruhe der Tiere, oft mit anhaltendem Kratzen (vgl. die beim Menschen beobachtete Urticaria der „Serumkrankheit"), sowie erhöhter Atmungsfrequenz. Die in tötlich verlaufenden Fällen beobachteten niederen Temperaturen (bis 36,1°) werden hier vermißt.

Verschiedene Autoren nun suchten sich Klarheit zu verschaffen über die Bedeutung der beiden Faktoren, Gift und Serum, für das Zustandekommen der Anaphylaxie. Giftinjektionen für sich rufen absolut keine Überempfindlichkeit für das Serum hervor nach Art des TH. SMITH'schen Phänomens. Wir unterließen es, ausgedehntere Versuche nach dieser Richtung hin anzustellen; denn seit OTTO ist dies eine allgemein anerkannte Tatsache, die dem Verständnis auch keine Schwierigkeiten bietet.

Zur Prüfung der weiteren Frage, inwiefern das Serum für die Entstehung der Überempfindlichkeit verantwortlich zu machen sei, behandelte ich eine Anzahl Meerschweinchen mit verschiedenen, den in Tabelle I



aufgeführten aber annähernd gleichen Dosen Normal- resp. Choleraserum, beide vom Pferd gewonnen.

Tabelle II.

	Gewicht	Serum subkutan	Prüfung nach Tagen	Dosis des Normal-Pferdeserums ccm intraperitoneal	Erfolg
1.	410	Norm.-Ser. 0,001	17	5,0	krank.
2.	280	„ 0,0025	17	5,0	leicht krank.
3.	230	„ 0,03	17	5,0	krank.
4.	270	„ 0,03	17	5,0	„
5.	300	„ 2,0	17	5,0	gesund.
6.	370	„ 2,0	17	5,0	leicht krank.
7.	200	„ 3,0	17	5,0	gesund.
8.	270	„ 3,0	17	5,0	„
9.	280	„ 5,0	17	5,0	„
10.	350	„ 5,0	17	5,0	„
11.	300	Cholera-Ser. 0,01	19	5,0	krank.
12.	500	„ 0,05	19	5,0	„
13.	260	„ 0,05	19	5,0	„
14.	580	„ 5,0	19	5,0	gesund.

Es ergibt sich die schon von verschiedenen Autoren gefundene Tatsache, daß Seruminjektionen allein, sei es Serum normaler oder immunisierter Pferde, Anaphylaxie gegen erneute Injektionen des Serums derselben Tierart hervorzurufen vermögen; aber nur dann, wenn minimale Dosen zur Anwendung kommen, und auch dann sind die Erscheinungen nicht entfernt so heftig wie nach der Vorbehandlung mit (Diphtherie-) Toxin-Antitoxingemischen. Diejenigen Tiere, die große Serumdosen erhalten hatten, zeigten keine merklichen Krankheitserscheinungen zur Zeit der Nachprüfung.

Dieser Versuch lehrt von neuem, daß zwischen normalem Serum und einem durch Vorbehandlung gewonnenen, spezifische Bakterien-Antikörper enthaltenden Serum kein Unterschied bezüglich des Gehaltes an sensibilisierenden d. i. überempfindlich machenden Stoffen besteht; beide, in ganz geringen Dosen eingespritzt, haben Anaphylaxie zur Folge. Dagegen lag nun nahe, die Frage zu prüfen, welche Rolle dem diphtherieantitoxischen Serum bei dem klassischen Th. Smith'schen Phänomen zukomme. Eine Reihe von Tieren wurde zu dem Zweck mit Gemischen von Diphtherietoxin + normalem Pferdeserum subkutan vorbehandelt. Die Höhe der Giftdosis ist so gewählt, daß auf 250 g Tier 0,005 Gift kommen; diese Dosis hatte sich als krankmachend, doch nicht als tötlich erwiesen.

Aus der Tabelle geht hervor, daß dem Antitoxin als solchem bei der Entstehung des Theobald Smith'schen Phänomens gar keine besondere Bedeutung zukommt; die Anaphylaxie ist nach Injektion des



Tabelle III.

	Ge-wicht	Diphtherie-toxine	Normal-serum	Prüfung nach Tagen	Dosis des Normal-Pferdeserums ccm intraperitoneal	Erfolg
1.	510	0,01	0,002	15	5,0	krank
2.	570	0,011	0.002	15	5,0	"
3.	570	0,001	0 004	15	5,0	leicht krank
4.	490	0,009	1,0	15	5,0	krank
5.	550	0,011	1.0	15	5,0	"
6.	570	0 001	2,0	15	5,0	tot nach 10 Min.
7.	630	0.012	2,0	15	5,0	" " 1 Std.

Normalpferdeserums zusammen mit dem Diphtherietoxin ebenso prägnant zum Ausdruck gelangt. Interessant ist es, daß der Tod nach kurzer Zeit unter den typischen Erscheinungen bei den mit großen Dosen Serum vorbehandelten Tieren eingetreten ist; es stellt diese Beobachtung zugleich eine Erweiterung dar einer Behauptung v. PIRQUETS, die Serumkrankheit der mit Diphtherieserum injizierten Menschen, welche zur Zeit der Einspritzung diphtheriekrank waren, sei abhängig von der Menge des eingespritzten Serums, und die Intensität der Erscheinungen nehme mit steigender Serummenge zu.

Man kann das TH. SMITH'sche Phänomen, welches an Tieren, die mit Diphtherietoxin und Diphtherieserum vorbehandelt waren, zu beobachten ist, bezeichnen als eine besonders starke und zwar wahrscheinlich durch das gleichzeitig einverleibte Diphtherie-Toxin verstärkte Überempfindlichkeit, die auch durch normales Serum hervorgerufen werden kann. Der Vergleich dieser Überempfindlichkeit mit dem „ARTHUS'schen Phänomen" ist ein sehr naheliegender; wir haben also auch daraufhin einige Versuche angestellt. — Meerschweinchen erhielten dreimalige Injektionen von großen und kleinen Dosen Choleraserum in Zeiträumen von immer zwei Tagen.

Tabelle IV.

	Ge-wicht	Dosis	1. Injektion	2. Injektion	3. Injektion
1.	400	0,01	gesund	gesund	gesund
2.	340	0,01	"	"	"
3.	420	0,05	"	"	"
4.	450	0,05	"	"	"
5.	420	2,0	"	"	"
6.	400	2,0	"	"	"
7.	640	3,5	"	"	"
8.	120	3,5	"	"	tot nach 3 Tagen
9.	500	5,0	"	"	" " 2 "
10.	170	5,0	"	tot nach 12 Std	—

Die Tabelle zeigt, daß die wiederholten kleinen Serumdosen innerhalb der Beobachtungszeit keine Überempfindlichkeit setzten; es gingen vielmehr nur die Tiere (8—10) ein, denen die größten Dosen eingespritzt wurden (vgl.



auch das Gewicht der Tiere). Wir verwendeten Choleraserum, weil es uns gerade frisch geliefert werden konnte; wie die früheren Versuche zeigen, ist es in dieser Beziehung frischem Normalserum als gleichwertig anzusehen. —

Hierauf behandelten wir vier Tiere mit sehr geringen Dosen Choleraserum (0,01 bis 0,05) in dreitägigen Intervallen während längerer Zeit: im ganzen wurden 14 subkutane Injektionen gemacht, ohne daß ein einziges Tier starb. — Der dritte Versuch wurde an den Tieren 5 bis 7, Tabelle IV, angestellt; nach einer 14tägigen Pause nahmen wir sie wieder in Behandlung, und spritzten nun zwar dieselben hohen Dosen ein, aber in Intervallen von 6 Tagen; nach 5 Injektionen waren noch alle drei Tiere am Leben. — Als Ergebnis dieser Versuche kann gesagt werden, daß Höhe der Dosis und das Intervall zwischen den Injektionen besonders wichtig sind. Je größer die Dosen, je kürzer das Intervall, um so rascher erliegen die Tiere.

II.

v. Pirquet und Schick, sowie auch Rosenau und Anderson, Currie, Nicolle, sind der Ansicht, die Serumkrankheit verdanke ihr Entstehen gewissen spezifischen Antikörpern. Schon früher glaubten Rovere, Hamburger u. a. Präzipitine für das Phänomen verantwortlich machen zu können, bis sich diese Annahme als unhaltbar erwies, weil einmal das Präzipitin gewöhnlich viel später auftritt als die Krankheitserscheinungen, und zweitens, weil starke Serumerscheinungen bestehen können ohne jede Präzipitinbildung. Die Suche nach Antikörpern ist auch bis jetzt erfolglos geblieben; auch die Anwendung der Bordet-Gengou'schen Methode führte zu keinem Resultat.

Rosenau und Anderson wollten nun sehen, ob in dem Blut überempfindlicher Tiere die überempfindlich machende Substanz frei vorhanden wäre; sie entnahmen das Serum anaphylaktischer Tiere, bekamen aber keine Krankheitserscheinungen, als sie dasselbe zugleich mit Normalpferdeserum normalen Tieren einspritzten. R. Otto modifizierte den Versuch so, daß er zeitlich getrennte Injektionen vornahm, und konnte dann auch wirklich bei normalen Meerschweinchen eine Anaphylaxie durch Einverleibung des Serums anaphylaktischer Meerschweinchen herstellen. Nicolle konnte dies bestätigen. Es gelingt also mit dem Serum solcher Tiere, die anaphylaktisch sind, die Disposition zur Serumkrankheit auf normale Tiere zu übertragen, d. h. eine passive Anaphylaxie zu schaffen.

Wie verhält sich nun das Serum antianaphylaktischer Tiere? Unter Antianaphylaxie versteht man nach Besredka und Steinhardt den Zustand der Unempfindlichkeit gegenüber dem injizierten Normalpferdeserum, der besteht 1. wenn nach Vorbehandlung mit Diphtherietoxin + Antitoxin die Reinjektion mit Normalpferdeserum



vor Ablauf von 10—12 Tagen erfolgt; 2. wenn zur Nachprüfung der sensibilisierten, d. i. empfindlich gemachten Tiere die Höhe der Dosis des eingespritzten Normalserums so bemessen wird, daß die Tiere mit dem Leben davonkommen; 3. wenn zur Anaphylaktisierung (Sensibilisierung) Serum allein verwendet wird, aber in großen Dosen.

Die so erhaltene „Immunität", Antianaphylaxie, stellt nach Besredka und Steinhardt eine „désensibilisation" dar und ist „un phénomène du même ordre que la désintoxication in vitro du sérum tétanique par le sérum antitétanique". Der antianaphylaktische Zustand ist für sie „le retour à l'état primitif". Gegen diese Auffassung wendet sich R. Otto, der diesen Zustand für vorübergehend hält. Er konnte sich davon überzeugen, daß die durch starke Seruminjektion allein unempfindlich gewordenen Tiere später deutlich überempfindlich wurden, wie dies schon Rosenau und Anderson, Gay und Southard gefunden haben. Ferner gelang es ihm, sensibilisierte Tiere gegen nachfolgende Injektionen zu „immunisieren"; er sah aber, daß diese für einige Zeit fast absolute Immunität vom 17. Tage ab nachließ, am 41. „jedenfalls nicht mehr vollständig war". Besredka führt zur Festigung seiner Theorie die Tatsache an, daß es gelingt, antianaphylaktische Tiere wieder zu sensibilisieren; dies bestreitet auch Otto nicht, weist aber nach, daß „durch die Vorbehandlung mit großen Dosen antianaphylaktisch gewordene Tiere sich nicht so schnell anaphylaktisieren lassen wie normale". Und als sicheren Beweis gegen die Auffassung der Antianaphylaxie als „le retour à l'état normal" zeigt Otto durch den Versuch, daß sich nicht nur mit anaphylaktischem, sondern auch mit antianaphylaktischem Serum die Disposition zur Serumkrankheit auf normale Tiere passiv übertragen lasse.

Die Otto gelungene passive Übertragung der Anaphylaxie mit anaphylaktischem Serum ist von mehreren Seiten bestätigt; wir unterließen es demnach, noch weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen, zumal sie ohnehin von keiner Seite eine Widerlegung erfahren hatte. Die letzte Bemerkung Otto's, daß nicht nur das Blut überempfindlicher, sondern auch dasjenige solcher Tiere, welche nach der Behandlung mit großen Serumdosen zurzeit unempfindlich waren, imstande sei, auf normale Tiere übertragen, diese überempfindlich zu machen, haben wir jedoch einer Prüfung unterzogen. Es wurden Tiere, die sensibilisiert waren (Diphtherietoxin + Antitoxin) und die Nachprüfung mit Normalpferdeserum überstanden hatten, wenige Tage darauf entblutet. Von dem gewonnenen Serum spritzten wir verschiedene Dosen normalen Tieren subkutan ein und überzeugten uns nach 24 Stunden, ob diesen Tieren damit überempfindlich machende Stoffe einverleibt worden seien. Alle Tiere blieben aber nach erfolgter Injektion von 5 ccm Normal-Pferdeserum gesund.



Tabelle IV.

	Gewicht	Antianaph. Serum	Prüfung nach Stunden	Dosis des Normalserums ccm intraperitoneal	Erfolg
1.	420	0,1	24	5,0	gesund
2.	280	0,5	24	5.0	"
3.	450	1.0	24	5,0	"
4.	350	2,0	24	5.0	"
5.	300	5,0	24	5.0	"
6	380	6,0	24	5,0	"

Es war also nicht gelungen, die Angabe von Otto zu bestätigen. Woher rührt diese Differenz? Zweifellos liegt der Grund in der verschiedenen Versuchsanordnung. Otto ging so vor, daß „durch ein- oder mehrmalige Injektion von Pferdeserum (zum Teil stark präzipitierende) Antisera gewonnen“ wurden. Diese Antisera spritzte er normalen Meerschweinchen ein, und sah, daß bei der nachfolgenden Injektion von Normalpferdeserum die Tiere überempfindlich geworden waren und schließt daraus, daß in dem Antiserum überempfindlichmachende Substanzen enthalten gewesen seien. Otto identifiziert dieses „Antiserum“ mit „antianaphylaktischem“. So lange noch Reste des Antigens, d. h. des Pferdeserums im Körper vorhanden sind, wirkt sein Serum allerdings antianaphylaktisch; dies sehen wir nach bloßer einmaliger Vorbehandlung mit starken Dosen Serum, dann auch in dem Stadium, das der Nachprüfung sensibilisierter Tiere folgt, drittens, wenn die Nachprüfung vor dem „délai nécessaire de 10—12 jours“ (Besredka) erfolgt. In allen diesen Fällen sind die verwendeten Serummengen zum Teil noch im Körper vorhanden und führen zu „Unempfindlichkeit“. Aus den Angaben Ottos ist nun aber nicht ersichtlich, ob diese Antisera nicht vielleicht zu einer Zeit dem Tier entnommen wurden, als alles Serum schon verschwunden und nun aus dem antianaphylaktischen tatsächlich ein anaphylaktisches Serum geworden war. Damit hätten unsere abweichenden Resultate ihre Erklärung gefunden.

III.

Die Autoren, welche sich mit der Frage der Überempfindlichkeit experimentell beschäftigten, haben die Frage noch unbearbeitet gelassen, ob andere Bakterientoxine bezw. Endotoxine, wenn sie zusammen mit dem normalen oder dem zugehörigen spezifischen Serum einverleibt werden, die gleich starke Überempfindlichkeit hervorrufen, wie sie durch Diphtherietoxin + normalem resp. Diphtherie-Pferdeserum hervorgerufen wird.

Es liegt nur eine kurze Bemerkung von Besredka vor, der sagt (l. c.): „Les phénomènes d'anaphylaxie ne s'observent pas si on sensibilise non



avec un mélange de toxine + antitoxine diphthérique, mais avec toxine + antitoxine tétanique".

Wir gingen in erster Linie an die Nachprüfung dieser Angabe, da zwischen den Erregern der Diphtherie und des Starrkrampfes doch manche Analogien bestehen.

Tabelle VI.

	Giftmenge	Antitoxin subkutan	Prüfung nach Tagen	Dosis des Normal-Pferdeserums ccm intraperitoneal	Erfolg
1.	E.*)	0.002	15	5.0	gesund
2.	"	0,02	15	5,0	"
3.	"	0.02	15	5,0	"
4.	"	0,02	15	5,0	"
5.	"	0,02	15	5,0	"
6.	"	—	15	5,0	"

*) E. bedeutet die einfache tötliche Dosis = $^1/_{100000}$ ccm auf 300 g Körpergewicht berechnet.

Es gelang aber nicht, das Th. SMITH'sche Phänomen mit Tetanusgift und Pferdeserum zu erzeugen.

Ferner prüften wir das Phänomen an Meerschweinchen, die mit Choleratoxin + Choleraserumgemischen intraperitoneal vorbehandelt waren. Das Toxin wurde als abgetötete Kultur (Erwärmen während 1 $^1/_2$ Stunden auf 56°), dann als lebende Kultur (PFEIFFER'scher Versuch) und endlich als Autolysat, gewonnen nach dem Verfahren von MAC FADYEAN, zusammen mit dem Serum einverleibt. Sämtliche Tiere zeigten nach diesen ersten Injektionen mehr oder minder deutliche Vergiftungserscheinungen.

Tabelle VII.

	Gewicht	Choleratoxin	Cholera-serum	Bemerkungen	Zeitpunkt der Serum-injektion	Dosis des Normal-serums ccm i. p.	Erfolg
1.	550	8 Ös. † Kultur	0,025	Toxin +	15 Tg. später	5,0	gesund
2.	450	6 " " "	0,025	Antitoxin	15 " "	5,0	"
3.	490	7 " " "	0,05	Gemisch	15 " "	5,0	"
4.	620	9 " " "	0,05	subkutan	15 " "	5,0	"
5.	450	6 " " "	0,025	Toxin intra-	15 " "	5,0	"
6.	520	7 " " "	0,025	peritoneal,	15 " "	5,0	"
7.	550	7 " " "	0,05	Serum	15 " "	5,0	"
8.	400	6 " " "	0,05	subkutan	15 " "	5,0	"
9.	290	1 Ös. leb. Kultur	0,002	Gemisch	17 " "	5,0	"
10.	310	1 " " "	0,002	intra-	17 " "	5,0	"
11.	320	1 " " "	0,002	peritoneal	17 " "	5,0	"
12.	350	2,0 Autolysat	0,01	Gemisch	34 " "	5,0	"
13.	560	2,8 "	0,01	subkutan	27 " "	5,0	"
14.	550	2,7 "	0,01		27 " "	5,0	"



Es kamen bei der Nachprüfung mit Serum in keinem einzigen der 14 Fälle Krankheitserscheinungen zur Beobachtung. Auch die Einverleibung von Choleratoxin + Serum scheint also keine Anaphylaxie ähnlich der von THEOBALD SMITH und OTTO beobachteten hervorzurufen.

Der Versuch mit Meningokokken gab ebenso ein negatives Resultat.

Tabelle VIII.

	Gewicht	Meningokokkenextrakt	Meningokokkenserum	Seruminjektionen nach Tagen	Dosis des Normal-Pferdeserums ccm intraperitoneal	Erfolg
1.	300	2,0	0,1	16	5,0	gesund
2.	310	2,0	0.25	16	5,0	"
3.	290	2,0	0.5	16	5,0	"
4.	320	2,0	0,5	17	5,0	"
5.	330	2,0	1,0	17	5,0	"
6.	300	2.0	2,0	17	5,0	"

Alle mit Meningokokkenextrakt + Antitoxin vorbehandelten Tiere ertrugen die Injektion von 5 ccm Normalserum ohne weiteres.

Von Herrn Privatdozent Dr. HELLER wurde mir eine größere Anzahl von mit Dysenterietoxin + Antitoxin geimpften Mäusen, welche zu Wertbestimmungsversuchen des Dysenterieserums gedient hatten, und mit dem Leben davon gekommen waren, zur Verfügung gestellt. Diese

Tabelle IX.

	Dysenterietoxin	Dysenterieserum	Serum wird gegeben nach Tagen	Dosis des Normalserums ccm intraperitoneal	Erfolg
1.	0,5	0.05 Kruse	19	0,7	gesund
2.	0,5	0.05 "	19	0,7	"
3.	0,5	0.01 "	19	0,7	"
4.	0.5	0,05 "	19	0,7	"
5.	0,5	0,01 Frankf.	19	0,7	n. 2 Min. †, S.: keine Veränderungen
6.	0,5	0,01 "	19	0,7	gesund
7.	0,5	0,005 "	19	0,7	"
8.	0,5	0,005 "	19	0,7	"
9.	0,5	0,01 Paris	19	0,7	"
10.	0,5	0,01 "	19	0,7	"
11.	0,5	0,005 "	15	0,7	"
12.	0,5	0,001 "	15	0,7	"
13.	0,5	0,001 "	15	0,7	"
14.	0,5	0,001 "	15	0,7	"
15.	0,5	0,01 Gertrud	15	0,7	"
16.	0,5	0.01 "	15	0,7	"
17.	0,5	0,005 "	15	0 7	"
18.	0,5	0,001 "	15	0,7	"
19.	0,5	0,0005 "	15	0,7	"
20.	0,5	0,0005 "	15	0,7	"
21.	0,5	0.05 Abbazia	15	0,7	"



Tiere, von denen ein Teil nach der Einspritzung des Serum-Toxin-Gemisches deutliche Krankheitserscheinungen gezeigt hatte, wurden 15 bis 18 Tage später mit normalem Serum intraperitoneal injiziert, um etwaige dem Th. SMITH'schen Phänomen analoge Erscheinungen zu beobachten. Wir geben nur einen Teil der Protokolle wieder.

Im ganzen wurden 62 mit Dysenterieserum-Antitoxin-Gemischen vorbehandelten Mäusen nach dem bei der Prüfung auf Anaphylaxie günstigsten Intervall von 15—18 Tagen je 0,7 ccm Normalserum einverleibt. Eine Maus war nach zwei Minuten tot, ohne die Erscheinungen der Serumkrankheit zu zeigen; die Sektion ergab keine Veränderungen; es scheint hier durch die doch bedeutende abdominelle Druckschwankung ein kollapsartiger Zustand eingetreten zu sein. Von den andern 61 Mäusen zeigte keine einzige deutliche Krankheitserscheinungen. Für Dysenterie ist somit das Ergebnis ebenfalls als ein negatives zu bezeichnen.

IV.

Zum Schluß möchte ich auf einige auffällige Angaben von HEILNER über seine Versuche an anaphylaktischen Tieren eingehen. Er injizierte Kaninchen sehr große Mengen (bis $^1/_7$ des Körpergewichts) artfremdes Serum; alle ertrugen den Eingriff, gingen aber ausnahmslos und sehr rasch ein, wenn genau dieselbe Injektion innerhalb ein bis drei Monaten wiederholt wurde. „Die einmal mit großen Mengen artfremden Serums vorbehandelten „überempfindlich“ gewordenen Tiere gingen jedoch in der gleichen Weise zu Grunde (auf vier Fälle eine Ausnahme), wenn statt der wiederholten Seruminjektion eine hypertone 4 proz. Kochsalzlösung injiziert wurde.“ Wir suchten uns auch über diesen Punkt zu orientieren und prüften die erwähnte Erscheinung an Meerschweinchen. Leider können unsere Resultate nicht in Übereinstimmung gebracht werden mit den Angaben von HEILNER.

Tabelle X.

	Gewicht	Vorbehandlung	Intervall Tage	5 ccm 4 proz. NaCl intraperitoneal Erfolg
1.	280	0,01 ccm Normal-Pferdeserum . .	18	Zuckungen; gesund
2.	350	0,5 „ „ . .	18	„ „
3.	360	1.0 „ „ . .	18	„ „
4	170	2.0 „ „ . .	18	„ „
5.	230	0,01 ccm Norm.-Pf.-Serum — 5 ccm Norm.-Pf.-Serum i. p. nach 14 Tagen (krank)	2	„ „
6.	240	0.05 ccm „ „ „	2	„ „
7.	300	0,1 „ „ „	2	„ „
8.	300	0,365 ccm Diphtherietoxin — 5 ccm Norm.-Pf.-S. i. p. n. 14 Tg. (gesund)	14	„ „
9.	420	Kontrolle	—	„ „

Kein einziges der Tiere 1 bis 4, die Normalserum allein erhalten hatten, also als sensibilisiert zu bezeichnen sind, ging bei der 18 Tage später erfolgenden Einspritzung von 5 ccm einer 4 proz. Kochsalzlösung ein. Immer, und dies gilt überhaupt für alle die geprüften Tiere, stellen sich bald nach erfolgter Injektion starke Zuckungen ein; die Tiere springen zuweilen hoch auf, beruhigen sich aber bald wieder und erscheinen nach $^1/_4$ Stunde ganz munter. Wir arbeiteten allerdings nicht mit diesen enormen Mengen Kochsalzlösung wie Heilner, so daß darin die Ursache unserer abweichenden Ergebnisse gesucht werden kann. Jedenfalls lenken die Mitteilungen von Heilner unsere Aufmerksamkeit auf die Bedeutung des Eiweißstoffwechsels für die theoretische Erklärung der Überempfindlichkeit im allgemeinen. Heilner konnte nämlich feststellen, daß der Organismus sehr bedeutende Mengen subkutan eingeführter Salzlösung ohne jede Störung verträgt; ist die eingeführte Flüssigkeit aber in positivem oder negativem Sinne druckunterschieden zum Körper, so zeigt sich eine außerordentlich starke Herabsetzung der Eiweißzersetzung. Diese Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels scheint also die Ursache zu sein für den Ausbruch der von Heilner an Kaninchen beobachteten akut einsetzenden Erscheinungen.

V.

Ehe ich an die Zusammenfassung der gefundenen Resultate gehe, möchte ich kurz einige neue Gesichtspunkte, wie sie sich aus der gegenwärtigen Literatur ergeben, für die Theorie der Erklärung des Phänomens geltend machen, zumal keine der bisher aufgestellten Immunitätstheorien uns eine völlig befriedigende Erklärung für die Anaphylaxieerscheinungen, namentlich für diejenigen der passiven und aktiven Anaphylaxie, in gleicher Weise gibt. v. Pirquet hat die Allergietheorie aufgestellt. Auf Grund der Beobachtung der beschleunigten und verstärkten Reaktionszeit bei Menschen, welche schon einmal mit Serum injiziert waren und nun die nach verkürzter Inkubation auftretenden Erscheinungen der Serumkrankheit Reinjizierter zeigen, kommt von Pirquet zu der Ansicht, daß der Organismus der mit artfremdem Eiweiß injizierten Menschen allergisch geworden ist, das heißt, die Fähigkeit erworben hat, Antikörper gegen das artfremde Eiweiß (Antigen) zu bilden. Durch die Vereinigung von Antikörper und Antigen sollen die toxisch wirkenden Körper entstehen. R. Otto, Lewis und Friedemann haben diese Theorie namentlich deshalb angenommen, weil sich mit ihr leicht die Übertragung der Anaphylaxie mit Hilfe des Serums anaphylaktischer Tiere (passive Anaphylaxie) erklären läßt. Gay und Southard sind in Verfolgung der ersten Erklärungsversuche von Richet zu der Schlußfolgerung gekommen, daß von dem parenteral eingeführten



Eiweiß ein Teil wie ein Nahrungsmittel zerlegt und ausgenutzt wird; der nicht assimilierbare Rest zirkuliert wie ein Gift längere Zeit im Blute und soll nun der Körper sein, welcher die Überempfindlickeit bedingt. Er wird deshalb als „Anaphylaktin" bezeichnet und wirkt dadurch sensibilisierend, daß er die mit Affinität für das artfremde Eiweiß ausgestatteten Zellkomplexe des Körpers reizt und sie überempfindlich macht. Ähnlich stellt sich Besredka die Entstehung der Anaphylaxie vor.

Nach den Arbeiten von Gay und Southard, Oppenheimer, Heilner, Friedemann und Isaac, Lommel, scheint der Organismus die Fähigkeit zu besitzen, parenteral zugeführtes artfremdes Eiweiß zu zersetzen. Bei hungernden Hunden geben Eiereiweiß wie Pferdeserum im Harn zu einer dem injizierten Stickstoff entsprechenden N-Ausscheidung Anlaß. Die feineren Verhältnisse sind noch wenig bekannt; doch erinnert Heilner daran, daß bei länger dauernder Zufuhr von Rohrzucker Invertin im Blute auftrete (Weinland), und so könnte man eine ähnliche Fermentbildung auch für den Abbau der artfremden Eiweißkörper annehmen. Wie für die Antikörper, wird der primäre Entstehungsort derselben in die Zellen selbst zu verlegen sein, und als Produkt des intermediären Stoffwechsels gelangen sodann diese „proteolytischen" Fermente in die Zirkulation.

Würde sich diese Hypothese als richtig erweisen, so ließen sich sowohl das Arthus'sche als das Th. Smith'sche Phänomen erklären. Das artfremde Eiweiß an sich ist nicht giftig; wie Heilner zeigt, kann eine ganz beträchtliche Menge eingespritzt werden, ohne daß der Organismus darunter leidet; jedoch seine Spaltungsprodukte sind für den Körper toxisch, wenn sie nicht durch sofortige Synthesen usw. in nicht giftige umgewandelt werden. Der Vergleich mit dem Coma diabeticum ist ein naheliegender und, wie uns scheint, zutreffend. Das Pferdeserum scheint nun allerdings unter den Eiweißkörpern eine Sonderstellung einzunehmen. Schon Hamburger sah nach subkutaner Injektion von Kaninchen mit Milch und Eiereiweiß dieselben im Blute rasch verschwinden, während sich Pferdeserum noch mehrere Tage nachweisen läßt. Besredka schreibt jedem Pferdeserum von vornherein gewisse toxische Eigenschaften für andere Tierarten und den Menschen zu. Sie verlieren sich bei längerer Aufbewahrung, sowie beim Erwärmen, lassen sich aber durch eine große Zahl chemischer Agentien in keiner Weise beeinflussen. Diese Angaben über die „toxicité des sérums thérapeutiques," die sich auf intracerebrale Injektionen an Meerschweinchen stützen, stehen demnach in Widerspruch mit den Erfahrungen von Heilner u. a., welcher das Pferdeserum für vollständig unschädlich hielt. Auch meine Versuche sprechen für diese Annahme; bei allen unsern Versuchen haben wir nach der ersten subkutanen oder intraperitonealen Serum-



injektion, selbst wenn große Dosen verwendet wurden, nie irgendwelche krankhafte Symptome zu sehen bekommen. Trotz völliger Anerkennung der Resultate BESREDKAS können wir uns nicht davon überzeugen lassen, daß neben dem Eiweißmolekül als solchem noch eine besondere, selbständig giftig wirkende Substanz anzunehmen sei.

Angenommen also, das Pferdeserum sei in der Tat unschädlich und nur seine Abbauprodukte wirkten toxisch, so haben wir uns bei wiederholten Injektionen, wie sie ARTHUS vornahm, die eintretende Überempfindlichkeit so zu erklären, daß nach dem üblichen Intervall von ca. 15 Tagen das eingespritzte Serum der Zerstörung anheimgefallen ist, im Blute aber noch die im Übermaß produzierten Fermente zirkulieren. Unternimmt man also die Nachprüfung der sensibilisierten Tiere, so trifft die große Serumdosis auf schon vorhandenes Ferment. Es kommt zu einem plötzlichen, überstürzten Abbau, einer Überschwemmung des Organismus mit toxisch wirkenden Stoffen, die nicht rasch genug in nicht giftige umgewandelt werden können, und wenn nicht den Tod des Tieres, so doch schwerste Krankheitserscheinungen zur Folge haben. Vorbehandlung mit starken Dosen macht zunächst unempfindlich, die zweite Seruminjektion trifft kein freies Ferment, weil die Zersetzung der zuerst injizierten Eiweißmengen noch nicht vollendet ist. Wartet man diesen Zeitpunkt aber ab, — und nach OTTO ist Antianaphylaxie vorübergehend, — so bestehen genau dieselben Bedingungen wie im ersten Fall: das frei im Blut befindliche Ferment greift das einverleibte Serum sofort an und erzeugt die charakteristischen Symptome der Serumkrankheit.

Die Deutung der passiven Übertragung der Anaphylaxie macht keine Schwierigkeiten, und für die Fermente, als streng spezifische Körper, spricht endlich die Tatsache, daß nur mit Pferdeserum an den mit Pferdeserum sensibilisierten Tieren sich die Symptome der Anaphylaxie hervorrufen lassen. Antianaphylaxie besteht andererseits, solange noch unzersetztes Eiweiß im Blute kreist (BESREDKA und STEINHARDT, OTTO u. a.). Hierbei sind allerdings die Anschauungen von DEHNE und HAMBURGER nicht mehr maßgebend, wonach der Präzipitinnachweis das Mittel sei, noch vorhandenes Eiweiß im Blute festzustellen; die biologische Methode ist irreführend und besser zu ersetzen durch Untersuchung der N-Ausscheidung.

Der schwierigste Punkt ist die Erklärung der Rolle, welche dem Diphtherietoxin einerseits zukommt in der Verstärkung der Anaphylaxie, während die Toxine der übrigen untersuchten Bakterien die Serumempfindlichkeit scheinbar verhindern. Nach der eben skizzierten Theorie könnte man annehmen, das Diphtherietoxin wirke reizend, die übrigen Toxine geradezu lähmend auf die jene Fermente ausscheidenden Zellen ein.



Daß die ARTHUS'sche Anaphylaxie etwas anderes ist als die Überempfindlichkeit des TH. SMITH'schen Phänomens, ist allerdings richtig; das zeigt schon folgender Versuch: den auf Tabelle I verzeichneten Tieren, die sich bei erfolgter Nachprüfung als anaphylaktisch erwiesen hatten, spritzten wir den Tag darauf nochmals 5 ccm Normal-Pferdeserum ein, und sie ertrugen die Injektion anstandslos. Nach ARTHUS müßten aber solche nach Seruminjektion schwer erkrankte Tiere bei der nächsten Injektion derselben Eiweißart unfehlbar zu Grunde gehen. Der Unterschied ist aber kein prinzipieller. Auch für die beim ARTHUSschen Phänomen beobachteten Erscheinungen sind die Abbauprodukte des parenteral zugefügten Eiweißes verantwortlich zu machen. Durch die wiederholten Injektionen kommt es nach und nach zu einer starken Anhäufung dieser Eiweiß-Spaltungsprodukte; die regulierenden Kräfte des Organismus versagen, und es erfolgt eine richtige Intoxikation, der das Tier unterliegt. Ist das Intervall zwischen den einzelnen Injektionen groß genug im Verhältnis zu ihrer Dosis, so ist der Organismus immer noch im Stande, sich dieser schädlichen Stoffe zu entledigen, und die erwähnten bedrohlichen Erscheinungen bleiben aus. Dies erläutern die Versuche, welche wir im Anschluß an die Nachprüfung des ARTHUSschen Phänomens angestellt haben; im ersteren Fall scheint die Kleinheit der Dosen, im letzteren das verlängerte Intervall eine Anhäufung verunmöglicht zu haben.

Die Ergebnisse meiner Versuche lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Mit Diphtherietoxin und Antitoxin vorbehandelte Meerschweinchen erkranken fast stets unter den schwersten Erscheinungen, wenn man ihnen 14 Tage später große Dosen Normal-Pferdeserum injiziert (THEOBALD SMITH'sches Phänomen).

2. Das TH. SMITH'sche Phänomen tritt auch in Erscheinung, wenn zur Vorbehandlung Diphtherietoxin und normales Serum verwendet wird.

3. Wiederholte Serum-Injektionen führen nach und nach eine Überempfindlichkeit der Versuchstiere herbei. (ARTHUS'sches Phänomen).

4. Das Serum anaphylaktischer Tiere, normalen Meerschweinchen einverleibt, macht diese überempfindlich; mit antianaphylaktischem Serum aber läßt sich auf normale Tiere keine Überempfindlichkeit übertragen.

5. Mit dem Toxin bez. Endotoxin von Tetanus, Dysenterie, Meningokokken, Cholera und ihren Antisera vorbehandelte Tiere zeigen keine dem TH. SMITH'schen Phänomen ähnliche Erscheinungen. Dem Diphtherietoxin kommt in dieser Hinsicht also offenbar eine ganz besondere Rolle zu.

6. Die Angabe von HEILNER, daß hypertone Kochsalzlösungen



(4 proz.), sensibilisierten Tieren nach 14 Tagen anstatt des normalen Pferdeserums eingespritzt, ein Krankheitsbild hervorbringen, das dem Th. Smith'schen Phänomen ganz analog sei, können wir nicht bestätigen.

7. Für die Erklärung des Th. Smith'schen Phänomens und der Überempfindlichkeit im allgemeinen scheint uns die Annahme am wahrscheinlichsten, daß der Organismus auf den Reiz parenteral zugeführten Eiweißes mit der Bildung spezifischer Fermente antwortet. Die dann auftretenden Spaltungsprodukte sind für den Organismus giftig und das beim Th. Smith'schen Phänomen in Erscheinung tretende Krankheitsbild ist der Ausdruck dieser Intoxikation.

Literatur.

Arthus, Soc. de Biol. 1903. S. 817.
Behring u. Kitashima, Berliner Klin. Woch. 1901, S. 157.
Besredka, Soc. Biol. 1907, juin.
Besredka und Steinhardt, Annales de l'Institut Pasteur 1903 und 1907.
Brieger, Zeitschrift für Hygiene 1905.
Courmont, Revue medicale 1891, S. 831.
Currie, Journ, of Hygiene 1907.
Dehne und Hamburger, Wiener klin. Woch. 1904.
v. Dungern, „Die Antikörper", Jena 1903.
Friedemann und Isaac, Zeitschrift für exp. Pathologie und Therapie 1907, 1905.
Friedemann, Münchener med. Woch. 1907.
Gay and Southard, Journ. med. Res.
Hamburger, Arteigenheit und Assimilation, Wien 1903.
Hamburger und Mero, Wiener klin. Woch. 1903.
Heilner, Zeitschrift für Biologie 1906 (Band 49) und 1907 (Band 50).
Héricourt und Richet, C. r. Soc. Biol. 1898.
Lommel, Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1907.
Nicolle, Ann. Inst. Pasteur 1906, 1907.
Nicolle et Abt, Ann. Inst. Pasteur 1908.
Otto, Münchener med. Woch. 1907.
— Die staatliche Prüfung der Heilsera, Jena 1906.
— Das Th. Smith'sche Thann. der Serumüberempfindlichkeit von Leuthold, Gedenkschrift Bd. 1.
v. Pirquet, Wiener klin. Woch. 1902.
— Münchener med. Woch. 1906.
v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit. Deutike, 1905.
— Wiener klin. Woch, 1903.
Remlinger, C. r. Soc. Biol. 1907.
Richet, Ann. Inst. Pasteur 1907.
— Soc. Biol. 1907.
Rosenau and Anderson, Bull. of Hyg. Lab. 1906, 1907.
Weinland, Zeitschrift für Biologie 1906.
Wolff, Berliner klin. Woch. 1904.
— Zentralblatt für Bakteriologie 1904.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten.]

Über den Nachweis und die Form der Negri'schen Körperchen beim Affen, Fuchs und Hamster.

Von Dr. P. ANSELMIER.

(Mit Tafel III.)

Im Jahre 1903 machte NEGRI der medizinisch-chirurgischen Gesellschaft zu Pavia Mitteilung von dem Ergebnis seiner Untersuchungen über Veränderungen am Nervensystem bei Lyssa. Er fand in verschiedenen Gehirnteilen von Menschen und Tieren, welche an Wut verstorben waren, vor allem im Ammonshorn, eigenartige Gebilde, die sich bei keiner andern Krankheit nachweisen ließen. Mit Hilfe einer besonderen Färbemethode wies NEGRI runde, in den Ganglienzellen liegende Körperchen von verschiedener Größe nach, die größeren mehr elliptisch bis birnförmig gestaltet. Das Innere dieser Körperchen erwies sich deutlich von vakuolärer Struktur und erhielt oft eine bis zwei größere solcher Vakuolen, umgeben von einem Kranz kleinerer. Um das Ganze war eine deutliche Membran zu sehen. Außer im Ammonshorn waren die Gebilde auch zu finden in den PURKINJE'schen Kleinhirnzellen, in der Rinde, in den Brückenkernen, in der Medulla oblongata, im Ganglion Gasseri und den Spinalganglien. NEGRI verglich die von ihm beschriebenen Körperchen mit gewissen Formen bekannter Protozoen und brachte sie mit den noch unbekannten Erregern der Lyssa in Beziehung.

Die Befunde von NEGRI wurden von anderen Autoren bestätigt und erweitert. VOLPINO, D'AMATO, DADDI, LUZZANI und MACCHI, ABBA und BORMANNS untersuchten eine größere Anzahl von Gehirnen wutverendeter oder unter Wutverdacht verstorbener Tiere. Es kamen ferner auch die Organe von Wutfällen bei Menschen, Kühen, Katzen, Kaninchen zur Untersuchung. In allen Fällen, bei denen die NEGRIschen Körperchen gefunden wurden, erzeugte die Verimpfung des Materials auf Versuchstiere typische Hundswut. MARZOCCHI konnte die NEGRI'schen Körperchen weder bei Tieren, die mit Tetanusgift oder Strychnin vergiftet waren, noch in Fällen von Epilepsie oder Gehirnlues



finden. Es gelang ferner VOLPINO durch Färbung nach LAVERAN eine weitere Differenzierung zu erzielen; er konnte eine zarte, blaugefärbte Membran sichtbar machen, von der eine hyaline strukturlose rotgefärbte Masse eingeschlossen war. In dieser ließen sich schwach rosa oder blau tingierte Gebilde nachweisen. Die Masse enthielt intensiv blaugefärbte punkt-, ring- oder stabförmige Elemente. BERTARELLI untersuchte die Beziehungen zwischen Infektiosität und morphologischem Verhalten der NEGRI-Körper bei Wutgehirnen. Das Ammonshorn wutkranker Hunde, das der Austrocknung, Hitze oder Verwesung ausgesetzt war, enthielt selbst bei erloschener Infektiosität die NEGRI'schen Körperchen in nur wenig veränderter Form. BOHNE prüfte die NEGRI-Körper auf ihre diagnostische Verwendbarkeit und zwar unter Anwendung einer von HENKE und ZELLER angegebenen Methode an mehr als 200 Gehirnen.

Er verfuhr zur Herstellung und Färbung der Schnitte folgendermaßen:

Herausschneiden einer $^1/_2$ mm dicken Scheibe aus der Mitte des Ammonshorns.
Reines Azeton (bei 37° 30—45 Minuten).
Einlegen in flüssiges Paraffin von 55° Schmelzpunkt (bei 60° zirka eine Stunde lang).
Schneiden von 6 μ dicken Schnitten.
Diese mit kaltem Wasser, dem etwas Gummilösung zugesetzt ist, auf den Objektträger bringen.
Antrocknenlassen auf dem Paraffinofen.
Entfernung des Paraffins.
Färbung $^1/_2$ bis 4 Minuten in der MANN'schen Farblösung.
Kurzes Abspülen in Wasser.
Kurzes Abspülen in absolutem Alkohol.
15 bis 20 Sekunden in Alkohol absolutus + Natronlauge.
Abspülen in Alkohol absolutus.
Abspülen in Wasser.
Wasser + Essigsäure 2 Minuten lang.
Schnelle Entwässerung.
Einbettung in Kanadabalsam.

Es gelang BOHNE, mit Hilfe dieser Methode schon 3 Stunden nach Empfang des Materials Schnitte zu untersuchen und die Diagnose innerhalb so kurzer Zeit zu stellen, wie sie bei keinem bisherigen Verfahren möglich war. Nach BOHNE finden sich die NEGRI'schen Körperchen im Ammonshorn am häufigsten in der Gegend, in welcher die Schichten der großen Ganglienzellen vom Ammonshorn und der Fimbrie zusammenstoßen. Die NEGRI'schen Körperchen waren oft sehr klein, ließen sich aber stets erkennen am besonderen Farbenton und an der intrazellulären Lage. Die vakuoläre Struktur hält BOHNE für die kleinen Formen nicht für charakteristisch, da er sie auch bei Kernkörperchen beobachten konnte. Er fand NEGRI'sche Körper von runder, ovaler, spindelförmiger Gestalt;

ferner dreieckige, elliptische und birnförmige. Er konnte die von NEGRI und VOLPINO erhobenen Befunde über Einschlüsse der NEGRI'schen Körperchen bestätigen. Die Kontrollversuche BOHNE's umfassen die Gehirne von 50 normalen Hunden, bei denen niemals NEGRI'sche Körperchen nachgewiesen werden konnten. Die NEGRI-Körper sind also als spezifisch für Lyssa anzusehen. BOHNE macht mit Recht darauf aufmerksam, wie wichtig für sanitätspolizeiliche Maßnahmen und die Behandlung der Gebissenen die rasche Diagnosenstellung auf Wut durch positiven Nachweis der NEGRI-Körper gegenüber dem Tierversuch, der mindestens zirka 14 Tage dauert, ist.

Nach NEGRI u. a. treten die NEGRI-Körper bei sehr infektiösem Virus bereits am 10. und 11. Tage der Krankheit auf, während für gewöhnlich etwa der 13.—15. Tag als frühester Zeitpunkt anzunehmen ist. Betreffend der Natur der NEGRI-Körper hält der Entdecker das ganze Körperchen für das Protozoon, während VOLPINO erst den von NEGRI als Kern des Parasiten bezeichneten Teil für den Parasiten selbst ansieht, das ganze Körperchen dagegen für eine Reaktionserscheinung von seiten der Ganglienzellen.

Die NEGRI-Körperchen als die Wutparasiten zu erklären, ist indessen so lange verfrüht, als man nicht im Stande ist, ihr Fehlen in den Organteilen, die infektiös sind, wie z. B. im Rückenmark und im Speichel zu erklären und den Widerspruch zwischen ihrer Größe und der durch SCHÜDER nachgewiesenen Filtrierbarkeit des Wutgiftes durch bakteriendichte Filter. Der letzte Punkt ist übrigens von verschiedenen Autoren (BERTARELLI, VOLPINO u. a.) diskutiert worden. Nach den Untersuchungen von HELLER ist der Lyssaerreger keinesfalls unter den Bakterien zu vermuten, da sich der Lyssaerreger morphologisch anders verhält als Bakterien. HELLER kommt zu der Überzeugung, daß ein Protozoon wahrscheinlich für die Entstehung der Tollwut haftbar zu machen ist, der verschiedene Entwicklungszyklen durchmacht. FROSCH ist der Ansicht, daß auch für andere Infektionskrankheiten eine vielleicht weittragende Perspektive eröffnet wäre, wenn es bewiesen wäre, daß die NEGRI-Körper Protozoen sind.

Das Vorkommen der NEGRI-Körper bei Impfung mit Straßenvirus ist die Regel. Angaben über das Vorkommen derselben bei Virus fixe sind jedoch spärlich, wahrscheinlich deshalb, weil sie bei den nach Impfung mit diesem Virus eingegangenen Tieren sehr klein und schwer erkennbar sind, wie schon die Untersuchungen von NEGRI gezeigt haben.

Die NEGRI-Körper sind bis jetzt außer beim Menschen bei folgenden Tieren nachgewiesen: Hund, Katze, Rind, Pferd, Kuh, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus und Gans.

Meine eigenen auf Veranlassung von Herrn Professor KOLLE unter-



nommenen Untersuchungen bezweckten, die NEGRI'schen Körperchen bei einigen für Hundswut empfänglichen Tieren nachzuweisen, bei denen sie bisher nicht gefunden sind.

Die Präparate wurden folgendermaßen hergestellt:

1. Entnahme des Ammonshorns:

Vollständige Herausnahme des Gehirns.

Anlegen eines immer tiefer dringenden Längsschnittes auf dem hintern dorsalen Abschnitt der Hemisphäre vermittelst eines ganz schmalen Skalpells, bis die Rundung des Ammonshorns sichtbar wird.

Vollständige Isolierung des Ammonshorns von den übrigen Hirnteilen.

Anlegen von 2 mm dicken Querscheiben desselben am besten mittels einer kurzen spitzen Schere.

2. Entnahme des Rückenmarkes:

Durchschneiden der Spinalnerven mit demselben schmalen Skalpell.

Durchschneiden der Rückenmarkshäute der Länge nach mit schmalem gebogenem Skalpell.

Emporheben des Markes mit einer flachen Sonde, Abschneiden von 2—3 mm langen Stücken desselben mit der kurzen spitzen Schere. Hierauf:

Härtung der Stücke in reinem Azeton im Brutschrank eine Stunde lang.

Übertragung derselben unmittelbar in flüssiges Paraffin vom Schmelzpunkt 55° im Paraffinofen bei 58—59° mindestens $1^1/_2$ Stunden.

Einbettung in Paraffin.

Schneiden von 5 μ dünnen Schnitten.

Überbringen der Schnitte in Wasser von Zimmertemperatur. Direkte Aufnahme der Schnitte auf Objektträger, die gereinigt und mindestens eine halbe Stunde lang bei 200—300° geglüht wurden.

Das überschüssige Wasser abtropfen lassen. Legen der Objektträger oben auf den Paraffinofen, wo die Schnitte schon nach 7 bis 10 Minuten festkleben, ohne Anwendung von Gummi oder Eiweiß. Hierauf:

Behandlung der Schnitte nach O. LENTZ (Berlin).

Einbringen in Xylol (bis zur Lösung des Paraffins).

Einbringen in Alkohol absolutus (bis zur Entfernung des Xylols).

Färbung in Eosinlösung eine Minute lang. (Eosin extra Höchst 0,5; 60 proz. Äthylalkohol 100,0).

Abspülen im Wasserglas.

Färben in Methylenblau. Eine Minute lang (gesättigte alkoholische Lösung von Methylenblau Höchst 30,0; 0,01 proz. Kalilauge 100,0).

Abspülen im Wasserglas.

Abtrocknen durch vorsichtiges Aufdrücken auf Fließpapier.

Differenzieren in alkalischem Alkohol, bis nur noch schwache Eosinfärbung erkenntlich ist. (Alkohol absolutus 30,0, 1 proz. Lösung von Natr. caustic. in Alk. abs. 5 Tropfen.)



Differenzieren in saurem Alkohol, bis das Blau noch gerade schwach erkenntlich ist. (Alk. abs. 30,0; 50 proz. Essigsäure 1 Tropfen.)
Abspülen in Alkohol absolutus.
Xylol, Kanadabalsam, Deckglas Ölimmersion.

Dieses Verfahren von O. LENTZ gibt ausgezeichnete Resultate. Jedoch ist darauf zu achten, daß die Temperatur des Paraffinofens 59° nicht übersteigt, da sonst die Stücke zu hart werden. Was speziell die Färbung anbelangt, so darf hier nicht schematisch verfahren werden, sondern es empfiehlt sich, während der Differenzierung von Zeit zu Zeit den Objektträger herauszunehmen und unter dem Mikroskop mit schwacher Vergrößerung zu prüfen, ob der richtige Grad der Differenzierung erreicht ist. Dies ist der Fall, wenn in den blaßblau gefärbten Ganglienzellen die NEGRI'schen Körperchen schon mit schwacher Vergrößerung als rote Pünktchen zu erkennen sind. Oft ist das Eosin schwer aus dem Schnitt zu entfernen. In diesem Fall färbt man den Schnitt noch einmal im Blau eine Minute lang und differenziert von neuem. Will man die Innenkörper gut erkennen, so beizt man das Präparat nach O. LENTZ nach der Färbung im Blau noch eine Minute lang mit LUGOL'scher Lösung, dann Abspülen in Wasser, Differenzierung in Methylalkohol, bis das Präparat ganz rot wird, Abspülen in Wasser, Nachfärben im Blau eine halbe Minute lang. Dann erst Differenzierung wie oben.

Die zu untersuchenden Tiere wurden zum Teil mit frischem Straßenvirus, zum Teil mit Passagenvirus infiziert. Von allen diesen werden hier nur diejenigen herausgegriffen, die mit Sicherheit an den Symptomen der paralytischen Hundswut starben. Die übrigen erkrankten nicht typisch oder gingen an einer interkurrenten Krankheit zugrunde.

1. Untersuchung eines Affen.

Ein großer Macacus rhesus wird mit frischem Straßenvirus geimpft. Im Anfang der Inkubationszeit zeigt er ein unverändertes Wesen. Im Gesicht scheint er etwas blaß zu werden. In der zweiten Woche fängt er dagegen an, sich in der Haltung zu verändern. Er bekommt nämlich Anfälle von Wut, wird bissig, hat starke Speichelsekretion und herunterhängenden Unterkiefer. Er sitzt zusammengeknickt da, den Kopf auf die Brust gesenkt, in trauriger Stimmung. Während er vorher lebendig im Käfig herumging und sich auf die Stange setzte, ist er jetzt ruhig am Boden des Käfigs und blickt nicht auf beim Namensruf. Nach acht Tagen nimmt er keine Nahrung mehr zu sich und zeigt beginnende Lähmung in den Beinen und Armen, nimmt immer mehr eine liegende Stellung ein, in welcher er nach 14 Tagen nach all-



mählichem Erlöschen der Atembewegungen stirbt. Die am gleichen Tage vorgenommene Sektion ergibt nichts auffallendes. Sie zeigt den gewöhnlichen Befund eines Hundswutkadavers. Das Ammonshorn wird nach der beschriebenen Methode sofort untersucht. Mit schwacher Vergrößerung wird die in die Fimbrie übergehende Partie der großen Randganglienzellschicht eingestellt. Mit Leichtigkeit erkennt man die NEGRI'schen Körperchen in sehr großer Zahl als kleine rote Pünktchen in den blaßblauen Ganglienzellen. Mit der Ölimmersion sieht man sodann typische NEGRI-Körper von karmoisin bis rosaroter Färbung (im Gegensatz zu der mehr zinnoberroten Farbe der Blutkörperchen) meist intrazellulär, daneben aber auch extrazellulär gelegene, mit deutlicher Innenkörperbildung. Die Form der NEGRI-Körper ist meist rundlich, doch findet man alle möglichen Formen, darunter auch ganz lange, fast stabförmige. Der Zellkern fast aller Ganglienzellen ist intakt. Die Negrikörper sind in der Ein- oder Mehrzahl in den Ganglienzellen eingeschlossen, an manchen Stellen sogar 4 rundliche nebeneinander in derselben Zelle. Interessante Bildungen weist die Innenstruktur dieser Körperchen auf (siehe Abbildung). Man sieht Ringe, Halbringe, Bogen, Punkte, die oft rosettenförmig gruppiert sind. Vereinzelt sieht man eine C-Figur, die bei genauer Betrachtung noch aus einzelnen Segmenten resp. Punkten zu bestehen scheint. Oder man erkennt einen kleineren Innenkörper, umgeben von einem größeren halbmondförmigen. Ein anderes Bild zeigt einen randständigen Innenkörper, welchen drei andere bogenartig umstehen. Daneben beobachtet man auch solche Innenkörperchen, wie sie die Abbildungen von O. LENTZ aufweisen. In den größeren Innenkörpern beim Affen kann man ferner deutlich hellere und dunklere Partien unterscheiden. Gerade diese beim Affen beobachteten Formen machen es viel mehr als die bei irgend einer anderen Tierart beobachteten wahrscheinlich, daß die Körperchen NEGRI's keine Zelldegenerationsprodukte, sondern Formen der Parasiten sind.

Es werden noch einige Rückenmarksquerschnitte untersucht mit negativem Erfolg.

2. Untersuchung eines Fuchses.

Ein männlicher Fuchs (Vulpes vulgaris) mit älterem Straßenvirus intracerebral geimpft. Während der Inkubation zeigt er nichts auffallendes. Allmählich wird er ruhig, läuft nicht mehr hin und her, legt sich nieder und verweigert vom neunten Tag an die Nahrung, nachdem er zuletzt noch etwas Stroh gefressen hatte. Die Beine werden



gelähmt, das Tier reagiert nicht mehr auf Anruf. Es liegt mit ausgestreckten Extremitäten da, die Atembewegungen werden immer kleiner, bis am 14. Tage nach der Impfung der Exitus erfolgt. Die Sektion zeigt keinen besonderen Befund. Im Magen findet man etwas Stroh nebst anderen Speiseresten. Das Ammonshorn wird sofort und genau wie beim Affen untersucht. Man erkennt zahlreiche NEGRI-Körper intrazellulär gelegen, mit Innenkörpern. Das Ganze schmiegt sich in einigen Zellen dem Zellkern an, welcher deutlich erhalten ist. Die NEGRI-Körper sind rosa gefärbt. Die Innenkörperbildung ist nicht sehr schön vorhanden, aber deutlich erkennbar.

Das Rückenmark wurde nicht untersucht.

3. Untersuchung von zwei Hamstern.

Hamster I (Cricetus frumentarius) wird mit Passagenvirus intracerebral geimpft. Anfangs zeigen sich keine Symptome, beim Klopfen auf den Käfig hebt er sich auf die Hinterbeine. Bald ist diese Position nicht mehr möglich, das Tier fällt auf die Seite, wenn es sich bäumen will. Man beobachtet hie und da einen Gähnkrampf. Die Nahrung wird verweigert, die Lähmung der Beine wird vollkommen, das Tier liegt am Boden des Käfigs. Die Atmung wird immer kleiner, bis sie am 10. Tage ganz erlischt, das Tier ist tot. Die Sektion ergibt nichts besonderes. Es wird wie oben untersucht und man findet typische NEGRI-Körper mit blau gefärbten Innenkörperchen mäßig zahlreich, meist kleinere Formen. Das ganze NEGRI-Körperchen ist meist von einem schmalen hellen Hof umgeben.

Hamster II (Cricetus frumentarius) wird mit frischem Straßenvirus intrazerebral geimpft. Er verhält sich gleich wie der vorige während der ganzen Krankheit und stirbt nach 22 Tagen ebenfalls an den deutlichen Symptomen der paralytischen Wut. Die Sektion ergibt nichts besonderes. An der oben erwähnten Stelle im Ammonshorn sieht man überaus zahlreiche NEGRI-Körper, darunter sehr große, mit deutlichen Innenkörpern. Diese zeigen keine Besonderheiten.

Bei beiden Hamstern wird eine größere Zahl von Rückenmarkstücken untersucht und in denselben typische NEGRI-Körper gefunden von karmoisinroter Färbung, intrazellulärer Lagerung und mit Innenkörpern versehen. Schon auf Kaninchenrückenmarkschnitten hatte ich vereinzelte NEGRI-verdächtige Gebilde entdeckt. Da ich im Ammonshorn von Hamstern sehr schöne NEGRI'sche Körperchen sah, so hoffte ich im Rückenmark derselben die NEGRI-Körper auch deutlicher zu

Gesicht zu bekommen. Es wurden nun statt Querschnitten Längs- und Schrägschnitte angelegt, sodaß gleichsam eine große Zahl von Querschnitten zugleich überblickt werden konnte und es traten die Negri-Körper wirklich in der Mehrzahl auf und zwar fanden sich vorwiegend kleine und mittelgroße, aber auch vereinzelt große. Es ließ sich ferner deutlich beobachten, daß die Körperchen in einer Reihe senkrecht im Rückenmarkslängsschnitt übereinanderstehender Ganglienzellen enthalten waren. Es wurden 2 mm-lange Markstücke aus verschiedenen Segmenten entnommen, mit dem Mikrotommesser der Länge nach geschnitten, bis die graue Substanz in Gestalt eines oder zweier dunklen Längsstreifen auf dem Schnitt zum Vorschein kam.

Diese Untersuchungen liefern weitere Beweise für die Annahme, daß das Negri'sche Körperchen als etwas für Lyssa ganz spezifisches anzusehen ist. Die auffallend stark differenzierten und großen blauen Innenkörperchen, die beim Affen vorhanden waren, lassen vermuten daß es sich hier um eine Art Sporulation handelt, und daß die Negri-Körperchen nur eine Entwicklungsstufe des Lyssaerregers darstellen. Gerade diese beim Affen erhaltenen Bilder machen die Annahme sehr unwahrlich, daß die Negri'schen Körperchen Zellveränderungen sind. Das wird einleuchtend, wenn man mit den Negri-Körperchen des an Tollwut verendeten Affen z. B. die bei Hühnerpest von F. V. Kleine und von Standfuss bei Staupe gefundenen Körperchen vergleicht. Bei diesen letzten beiden hat man ohne weiteres den Eindruck, daß sie etwas ganz anderes darstellen, als die Negri'schen Körper bei Wut. Sie ähneln vielmehr den Zelleinschlüssen, die bei Vaccine gefunden sind. (von Provazek).

Bis jetzt hat man die Negri'schen Körperchen im Rückenmark vergeblich gesucht, trotzdem dieses sehr infektiös ist. Es mag wohl Zufall sein, daß dieselben bei den obigen Untersuchungen gerade beim Hamster entdeckt wurden. Jedenfalls sind dieselben im Rückenmark nicht sehr zahlreich. Vielleicht enthält dasselbe vorwiegend unsichtbar kleine Formen, die dem Rückenmark seine hohe Infektiosität verleihen.

Aus den vorgenommenen Untersuchungen kann ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Negri'schen Körperchen kommen außer bei den Tieren, wo sie bis jetzt gefunden wurden, noch vor im Ammonshorn von Affen, Füchsen und Hamstern, bei Hamstern auch außerdem noch im Dorsalmark.

2. Das Vorkommen der Negri-Körperchen hat diagnostischen Wert, indem der positive Nachweis derselben die Diagnose auf Tollwut bei den genannten Tieren sicherstellt.

3. Auch bei Affen, Füchsen und Hamstern lassen sich die NEGRI'-schen Körperchen nach den bisher angewendeten Methoden färben. Die besten Resultate gibt aber die Färbungsmethode von O. LENTZ und sie hat den Vorteil, daß sie nur sehr kurze Zeit (höchstens drei Stunden) in Anspruch nimmt. Die LENTZ'sche Methode zeigt Differenzierungen und Strukturverhältnisse an NEGRI-Körperchen, wie sie mit keiner anderen bisher dargestellt worden sind.

4. Der Nachweis der NEGRI'schen Körperchen bei diesen Tieren hat großen Wert für die frühzeitige Einleitung der antirabischen Schutzimpfung der Gebissenen und für die sanitärpolizeilichen Maßnahmen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III. Figur 1. **Längsschnitt aus dem Dorsalmark eines Hamsters (Gricetus frumentarius.**

Figur 2. **Eiuzelne Ganglienzellen aus verschiedenen Teilen eines Querschnittes vom Ammonshorn eines Affen.**

[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.]

Experimentelle Studien über die Fütterungstuberkulose der Meerschweinchen und die Beeinflussung derselben durch stomachal verabreichtes Tuberkulin.

Von Dr. med. vet. **Gustav Laffert.**

Die grundlegenden Untersuchungen von Robert Koch, sowie die Arbeiten englischer und amerikanischer Forscher (Sidney Martin, Smith, Forligham, Dinwiddie) haben bewiesen, daß die menschlichen Tuberkelbazillen von den Rindertuberkelbazillen verschieden sind. Weitere experimentelle und biologische Studien (Koch, Schütz, Vagedes, Lartigau, Ravenel, Möller, Gratia, Arpad, Beck, Dorset, Wolbach und Ernst, Kossel, Weber, Heuss, Villemin, Strauss, Krompecher. Zimmermann, Preisz u. a. m.) haben die Anschauung vollauf bestätigt, daß wir zwei Typen der Tuberkelbazillen, den Typus humanus und den Typus bovinus unterscheiden können. Damit hat die Frage, auf welchem Wege die Erreger der Lungentuberkulose in den menschlichen Organismus eindringen, schon zwar eine indirekte aber durchaus eindeutige Beantwortung in dem Sinne gefunden, daß die Inhalation menschlicher Tuberkelbazillen als der wichtigste Infektionsweg zu betrachten ist. Spätere systematische Forschungen haben diese Anschauung zur Sicherheit erhoben. Erwähnt seien zunächst die grundlegenden Untersuchungen von Flügge, der durch seine Studien über die Tröpfcheninfektion von neuem die Gefährlichkeit der Einatmung des tuberkulösen Infektionsstoffes im Gegensatz zur relativen Ungefährlichkeit bei Einführung derselben in den Darm nachgewiesen hat, und die im Flügge'schen Institut ausgeführten Untersuchungen von Findel. Findel hat den entscheidenden Einfluß, welchen die Menge des verwendeten Infektionsmaterials bei der experimentellen intestinalen tuberkulösen Infektion ausübt, in exakter Weise bestimmt und in einer großen Versuchsreihe festgelegt. Findel fand, daß zur Herbeiführung einer tuberkulösen Infektion auf intestinalem Wege eine millionenfach größere Quantität spezifischer Erreger notwendig ist, als auf dem Wege



des Respirationstraktus. So genügte z. B. beim Meerschweinchen eine Aspiration von 62 Tuberkelbazillen vom Typus humanus, um sicher eine Lungentuberkulose herbeizuführen, während vom Darme aus der gleiche Effekt nur mit einer sechsmillionenfach höheren Dosis — 10 mg — erreicht werden konnte.

Zu den gleichen Resultaten gelangten PFEIFFER und FRIEDBERGER. Die Autoren fassen die Ergebnisse ihrer Arbeit wie folgt zusammen: „Wir müssen also FLÜGGE Recht geben, der für das Meerschweinchen die Einatmung kleinster Mengen fein verstäubter Tuberkelbazillen als eine viel sicherere Infektion ansieht, als die Verfütterung. Die Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen liegt nahe.“

Diese Anschauungen werden unterstützt sowohl durch die Erfahrungen der Klinik und die Beobachtungen der epidemiologischen Forschung wie durch die Befunde der pathologischen Anatomen.

Da für die Untersuchungen über die Eintrittspforte der Tuberkulose, namentlich für den intestinalen Weg, das Säuglingsalter das Hauptuntersuchungsmittel bietet, so hat GAFFKY 300 Kinderleichen auf Tuberkulose untersucht und bei der Sektion 11 Proz. als tuberkulös gefunden. Die Verimpfung der tuberkulösen Organe — Bronchial- und Mesenterialdrüsen — auf Kaninchen und Meerschweinchen ergab, daß es sich dabei ausschließlich um Tuberkelbazillen vom Typus humanus handelte. In diesem Material waren tuberkulöse Prozesse von verschiedenen klinischen Formen vertreten und nicht nur solche Krankheitsfälle. welche auf dem Darmwege zustande gekommen. GAFFKY schließt aus diesen Impfversuchen und dem völligen Versagen des Nachweises der Tuberkelbazillen vom Typus bovinus bei einem so großen Material, daß auch im Kindesalter die Atmungswege die Haupteingangspforte für den Infektionsstoff darstellen. Die Aufnahme von Tuberkelbazillen des Typus humanus vom Darm aus und die Erzeugung einer primären Infektion des Darmes oder der Mensenterialdrüsen kommt epidemiologisch nicht in Betracht.

RIBBERT wies darauf hin, daß die Tuberkulose am häufigsten in den Lungen und den Bronchialdrüsen lokalisiert ist, und daß die tuberkulöse Infektion der Bronchialdrüsen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die einzige Lymphdrüsentuberkulose des Körpers ist. Bei Kindern tritt zwar nach RIBBERT die intestinale Tuberkulose etwas häufiger als bei Erwachsenen auf, bildet aber trotzdem nicht mehr als 15 Proz. aller Fälle. Aus diesen Befunden schließt RIBBERT, daß der Infektion auf aërogenem Wege für sämtliche Altersstufen die Hauptbedeutung zukommt.

Diese Ansicht wird auch von anderen Autoren geteilt und mit Argumenten belegt (CORNET, BOLLINGER, BIRCH-HIRSCHFELD, LUBARSCH u. a. m.).

Durch diese Arbeiten ist wohl in unzweideutiger Weise erwiesen, daß die menschliche Lungentuberkulose hauptsächlich auf dem Wege der Einatmung entsteht und daß dem intestinalen Infektionsmodus bei der großen Ausbreitung der Seuche nur eine untergeordnete Bedeutung beizumessen ist. Es kann heute demgemäß die Ansicht von v. Behring, welcher den intestinalen Ursprung der Lungentuberkulose als die Regel hinstellt und die Entstehung durch Inhalation leugnet, nicht mehr ernstlich aufrecht erhalten werden. Behring erklärte bekanntlich auf dem 74. Naturforscherkongreß in Kassel, daß die tuberkulösen Lungenerkrankungen auf einer infantilen Infektion durch Resorption der Tuberkelbazillen des Typus bovinus vom Darm beruht und präzisierte weiterhin seine Anschauung in dem Satz: „Die Säuglingsmilch ist die Hauptquelle für die Schwindsuchtserkrankung.“ Der Darm der Säuglinge soll nach seiner Ansicht mit einem weitmaschigeren Epithelnetz ausgekleidet sein als bei Erwachsenen und daher sowohl für Bakterien wie für genuine Eiweißstoffe durchgängig sein.

Abgesehen davon, daß, wie bereits erwähnt, in der weitaus größten Anzahl der Fälle stets die Tuberkelbazillen vom Typus humanus als Erreger der menschlichen Tuberkulose erkannt wurden, und daß durch vielfache experimentelle Beobachtungen zur Evidenz die Überlegenheit der Infektion auf aërogenem Wege erwiesen ist, haben Benda, Toldt und besonders Paul Reyher festgestellt, daß die Auffassung Behrings von der histologischen Struktur des Säuglingsdarmes eine irrige war. Uffenheimer hat diese Untersuchungen bei jungen Meerscheinchen fortgeführt und gefunden, daß eine vollkommen lückenlose Schleimschicht die Epithelien des Magens nach seinem Lumen hin abschließt.

Auf dem Boden der Behring'schen Anschauung steht eine Reihe anderer Autoren, unter ihnen namentlich Calmette. Calmette hat über die Entstehung der tuberkulösen Infektion experimentelle Studien angestellt und ist dabei zu dem Schluß gekommen, daß die Lungentuberkulose in jedem Alter die Folge einer rezenten intestinalen Infektion sei. Die Tuberkelbazillen sollen mit dem Chylus in die Chylusgefäße gelangen, durch die Mesenterialdrüsen ohne weiteres durchgehen, weil sie bei jungen Individuen von den Mesenterialdrüsen nicht zurückgehalten werden und von da in den Ductus thoracicus, die Vena subclavia sinistra, in das rechte Herz und durch die Arteria pulmonalis in die Kapillargefäße der Lunge eindringen.

Als weitere Stütze für diese Ansicht sollen die im Calmette'schen Institute von Vansteenberghe und Grysez angestellten Studien über die experimentelle Lungenanthrakose gelten, aus denen die Verfasser folgern, daß auch kei der Anthrakose die Resorption vom Darme die Hauptrolle spielt.



Angesichts der Wichtigkeit, die dem Prozeß der Anthrakose wegen seiner Übertragbarkeit auf die Verhältnisse einer tuberkulösen Infektion zukommt, haben O. HELLER und WOLKENSTEIN im Berner Institut in ausgedehnten und mannigfach variierten Versuchsanordnungen den Verlauf der experimentellen Anthrakose studiert und sind dabei zu dem entgegengesetzten Resultate als die beiden oben genannten Autoren gelangt. O. HELLER und WOLKENSTEIN haben in ganz unzweideutiger Weise nachgewiesen, daß auch bei der Anthrakose der aërogene Weg von ausschlaggebender Bedeutung ist, daß vom Darm aus nur höchst selten und nur ganz unvollkommene anthrakotische Prozesse zu erzielen sind und daß die nach Einführung von Kohle in den Darm zuweilen beobachtete Lungenanthrakose nicht auf Resorption, sondern auf Aszension der Rußpartikelchen in den oberen Darmabschnitt und eine nachfolgende Aspiration zurückzuführen ist.

Eine solche Aszension feinster Teilchen ist bereits von UFFENHEIMER festgestellt worden, der unter anderem bewiesen hat, daß z. B. Prodigiosuskeime, die in das Rektum eingebracht werden, nach einiger Zeit in den Magen, ja sogar in den Mund und von da in die Lungen fortgeleitet werden können. Diese Versuche wurden von HELLER und WOLKENSTEIN bestätigt.

Vorliegende Arbeit, die auf Anregung und unter Leitung des Herrn Professor KOLLE ausgeführt wurde, hat sich zunächst zum Ziele gesetzt, die im Berner Institut vorhandene Perlsuchtkultur daraufhin zu prüfen, wie sie sich bei Verfütterung und Inhalation Meerschweinchen gegenüber verhält. Es wurde im Zusammenhang hiermit die Frage der Dosierung auf Grund der Arbeiten von FINDEL über das Zustandekommen der tuberkulösen Infektion bei Gegenüberstellung von Inhalation und Fütterung experimentell an einem größerem Tiermaterial geprüft. Zweitens wurde untersucht, welchen Einfluß das Tuberkulin bezw. abgetötete Tuberkelbazillen bei längerer Verfütterung auf das Zustandekommen bezw. den Verlauf der intestinalen Tuberkuloseinfektion auf Meerschweinchen ausüben.

I.

Die Versuche wurden, wie oben erwähnt, mit einer Perlsuchtkultur angestellt, die im Institute seit zwei Jahren fortgezüchtet wurde. Die Kultur zeigte sowohl auf erstarrtem Rinderserum sowie in Glyzerinbouillon alle typischen morphologischen Merkmale einer Perlsuchtkultur; auch das Verhalten der Azidität in letzterem Nährsubstrat war charakteristisch. Typisch war auch das mikroskopische Aussehen der Bazillen und das färberische Verhalten.

Was die Virulenz dieser Kultur anbetrifft, so führten subkutane



Injektionen von 20000 Bazillen (1 Öse = 70000000 T. B.) bei Meerschweinchen unter allen Erscheinungen allgemeiner Tuberkulose nach 4 bis 6 Wochen zum Tode.

Zu bemerken bleibt, daß vor Beginn einer neuen Versuchsreihe stets die Virulenz der Kultur durch subkutane Impfung kontrolliert wurde. Auch wurde in allen Fällen beginnender Tuberkulose bei den getöten Tieren die Diagnose durch mikroskopischen Bazillennachweis erhärtet.

Zu den vorliegenden Versuchen sind stets eine größere Anzahl Tiere verwandt, die nach folgenden Gruppen zusammengestellt werden können.

Gruppe A. I. Einmalige Verfütterung von 40000 Tuberkelbazillen an Meerschweinchen per Sonde. (Vgl. unten die Protokolle.)

Gruppe A. II. Wiederholte Verfütterung an Meerschweinchen von jedesmal 40000 Tuberkelbazillen per Sonde längere Zeit.

Gruppe B. Verfütterung an Meerschweinchen von 1000 Tuberkelbazillen während längerer Zeit täglich per Sonde.

Gruppe C. Wiederholte Verfütterung an Meerschweinchen von je 1200000 Tuberkelbazillen per Sonde.

Gruppe M. Wiederholte Verfütterung virulenter Tuberkelbazillen in steigenden Dosen an Hunde.

Gruppe N. Einmalige Verfütterung von je 5 Ösen Tuberkelbazillen pro Tier an Meerschweinchen mittels Sonde.

Gruppe O. Wiederholte Verfütterung von je 1000000 Tuberkelbazillen an Meerschweinchen in Milch ohne Sonde.

Gruppe P. Wiederholte Verfütterung von je 1000000 Tuberkelbazillen an junge Meerschweinchen per Sonde nach vorhergehender Alkalisierung des Magens.

Gruppe Q. Wiederholte Verfütterung virulenter Tuberkelbazillen an Katzen längere Zeit hindurch. (Vgl. Protokoll.)

Gruppe R. I. Inhalationsinfektion von Meerschweinchen mit kleinen Mengen Tuberkelbazillen.

Gruppe R. II. Desgleichen, etwas größere Quantitäten.

Im Nachstehenden sind die einzelnen Versuchsgruppen sowohl bezüglich der Ausführung des Experiments wie hinsichtlich der Ergebnisse näher beschrieben.

Gruppe A. I.

10 Meerschweinchen werden mit 400000 Tuberkelbazillen vermittelst Sonde gefüttert. Zwei Tiere sind an Darmkatarrh nach zirka



4 Wochen verendet. Tuberkulose war nicht vorhanden. Mesenterialdrüsen nicht verändert. Nach 10 Wochen, erfolgte die Tötung der übrigen 8 Tiere.

Sektionsbefund:

	Anfangs-	Endgewicht.	
1.	340 g	430 g	keine Tuberkulose.
2.	390 „	460 „	„ „
3.	470 „	520 „	„ „ Eine Mesenterialdrüse vergrößert; Schnitte, Ausstriche ergeben keine Tuberkelbazillen.
4.	370 „	400 g	keine Tuberkulose.
5.	480 „	500 „	„ „ Vordere Lungenlappen induriert.
6.	250 „	300 „	keine Tuberkulose.
7.	300 „	310 „	„ „
8.	420 „	440 „	„ „

Ergebnis: Diese Gruppe beweist, daß eine einmalige Verfütterung von 40000 Tuberkelbazillen nicht imstande ist, Meerschweinchen tuberkulös zu infizieren.

Gruppe A. II.

7 Meerschweinchen werden 6 Wochen lang täglich mit 40000 Tuberkelbazillen vermittelst Sonde gefüttert, so daß jedes Tier im ganzen etwa 1400000 Tuberkelbazillen erhalten hat.

Getötet 2 Monate nach der letzten Fütterung mit Tuberkelbazillen.

1.	500—560 g	gesund ohne irgend eine Drüsenveränderung. In Leber ein linsengroßer käsig-kalkiger Herd, daneben ein stecknadelkopfgroßer. TB. nicht nachzuweisen.
2.	550—600 „	gesund ohne irgendwelche Veränderung.
3.	490—720 „	„ „ „ „
4.	450—530 „	„ „ „ „
5.	460— „	Exitus: Pneumonie.
6.	540— „	„ „
7.	610— „	„ „ Lg. enthält erbsengroßen Tub. ähnlichen Knoten. In Milz ein stecknadelkopfgroßer käsiger, in Leber mehrere stecknadelkopfgroße käsige Herde. T. B. in zahlreichen Präparaten nicht nachzuweisen.

Ergebnis: 1400000 Tuberkelbazillen genügen nicht zur intestinalen Infektion eines Meerschweinchens.





Gruppe B. I.

10 Meerschweinchen werden 10 Wochen lang täglich mit je 1000 Tuberkelbazillen gefüttert. Tötung der Tiere $3^1/_2$ Wochen nach der letzten Fütterung mit Tuberkelbazillen.

Sektionsbefund:

	Anfangs-	Endgewicht.	
1.	480 g	420 g	keine Tuberkulose.
2.	400 „	460 „	„ „
3.	410 „	490 „	In den Lungen zahlreiche linsengroße Herde, Bronchialdrüsen verkäst; Leber, Milz, zahlreiche Herde. Mesenterialdrüsen normal.
4.	410 „	450 „	keine Tuberkulose.
5.	410 „	440 „	„ „
6.	360 „	400 „	„ „
7.	390 „	400 „	„ „
8.	290 „	350 „	„ „

Die beiden anderen Tiere waren inzwischen an Peritonitis bezw. Gastroenteritis eingegangen. Die Sektion ergab keine tuberkulösen Veränderungen.

Ergebnis: Aus diesem Versuch geht hervor, daß selbst häufige Fütterungen mit täglichen Dosen von je 1000 Tuberkelbazillen nicht ausreichen, um Meerschweinchen tuberkulös zu machen. Das Tier Nr. 3 war an einer primären und fast nur auf die Lunge beschränkten Lungentuberkulose erkrankt, die nur durch Aspiration, oder dadurch, daß bei einer Sondenfütterung die Sonde falsch eingeführt und der Infektionsstoff in die Respirationsorgane gelangt war, entstanden sein kann. Die Mesenterialdrüsen waren völlig frei von Tuberkulose.

Gruppe B. II.

6 Meerschweinchen werden 9 Wochen lang täglich mit 1000 Tuberkelbazillen gefüttert. Die Sektion der Tiere erfolgte 4 Wochen nach der letzten Fütterung mit Tuberkelbazillen. Sämtliche Tiere erweisen sich als frei von Tuberkulose.

Gruppe C. I.

10 Meerschweinchen werden am 13. Oktober 1907 mit je 1200000 Tuberkelbazillen gefüttert. Zwischen dem 28. November und dem 28. Dezember erfolgt wöchentlich zweimal die Verabreichung der gleichen Quantität, so daß jedes Tier im ganzen ca. 8000000 Tuberkelbazillen erhalten hat. Am 24. Januar 1908 Tötung von 4 Tieren.



Sektionsbefund:

	Anfangs-	Endgewicht.	
1.	360 g	420 g	keine Tuberkulose.
2.	540 „	610 „	„ „
3.	310 „	350 „	„ „
4.	470 „	490 „	Im rechten unteren Lungenlappen drei erbsengroße verkäste Tuberkel. In der Milz ein stecknadelkopfgroßer tuberkulöser Herd.

5 und 6 waren während des Versuchs an Darmkatarrh eingegangen, keine Tuberkulose.

Die übrigen vier Tiere (C. II) werden am 22. und 23. Dezember mit je sechs Ösen Tuberkelbazillen gefüttert.

Ergebnis: Die Versuchsreihe zeigt, daß sich auch mit der wiederholten Verfütterung sehr großer Dosen von Tuberkelbazillen mit Sicherheit eine tuberkulöse Infektion der Meerschweinchen vom Intestinaltraktus aus nicht erzielen läßt.

Gruppe C. II.

4 Tiere wurden am 28. November 1907 mit 1 200 000 Tuberkelbazillen per Sonde gefüttert und die Fütterung bis zum 20. Dezember wöchentlich zweimal wiederholt. Am 22. und 23. Dezember werden den Tieren je 6 Ösen Tuberkelbazillen verabreicht. Die Sektion erfolgt Anfang März.

Getötet am 4. März 1908.

Anfangs-	Endgewicht.	
570 g	340 g	abgemagert. Lunge beide rechte vordere Lappen induriert und mit käsigen Tuberkeln durchsetzt. Milz stark vergrößert mit zahlreichen Tuberkeln. Bronchial-, Retropharyngeal-, Mediastinal- und Portaldrüsen bohnengroß verkäst. Mesenterialdrüsen gesund.
270 „	550 „	ganz gesund.
560 „	550 „	(Junge gehabt.) In Leber ca. 8 bis linsengroße Tuberkel. Mesenterialdrüsen sämtlich über bohnengroß käsig-eitrig.
340 „	400 „	am 26. Februar spontan verendet. Lunge, Leber, Milz mit zahlreichen Tuberkeln durchsetzt. Drüsen gesund.

Gruppe C. II zeigt erstens, daß Dosen von Tuberkelbazillen, die noch nicht zur Infektion genügen, dem Körper keinen Schutz gegen

spätere stomachale Einführung großer Mengen von Tuberkelbazillen geben. Zweitens zeigt diese Versuchsreihe, daß 6 Ösen Tuberkelbazillen, = 12 mmg, noch nicht immer genügen, Meerschweinchen vom Magendarmkanal tuberkulös zu infizieren.

Gruppe M.

4 Hunde werden während 16 Tagen viermal mit 0,25 g Tuberkelbazillen vom gleichen Stamme gefüttert. Dann erfolgte 3 Wochen lang tägliche Fütterung mit je 0,25 g Tuberkelbazillen, so daß jedes Tier ca. 6 1/2 g Tuberkelbazillen erhält. Es entspricht dies einer Zahl von ca. 230 Billionen Tuberkelbazillen. Die 4 Wochen nach der letzten Fütterung mit Tuberkelbazillen vorgenommene Sektion eines Hundes ergibt völlig normale Verhältnisse. Ausstrichpräparate vom Darm und Darmdrüsen, sowie die Untersuchung von zahlreichen Schnitten ergeben ein negatives Resultat. Die Sektion der andern drei Hunde erfolgte 7 Wochen später; auch bei diesen Hunden liegen völlig normale Verhältnisse vor, tuberkulöse Veränderungen sind nicht nachweisbar.

Ergebnis: Hunde sind vom Darm aus mit Rindertuberkelbazillen auch in kollossalen Dosen nur äußerst schwierig zu infizieren.

Gruppe N.

15 Meerschweinchen werden einmal mit je 5 Ösen Tuberkelbazillen per Sonde gefüttert; die 9 Wochen später erfolgte Tötung von 5 Tieren ergibt folgende Sektionsbefunde:

	Anfangs-	Endgewicht.
1.	480 g	450 g
2.	520 „	540 „
3.	340 „	430 „
4.	540 „	510 „
5.	340 „	410 „

1. Lungen gesund, Leber drei linsengroße verkäste Herde; Mesenterialdrüsen stark verkäst und verkalkt, Milztumor.
2. Lungen gesund, Leber zahlreiche stecknadelkopfgroße Herde. Milz- und Mesenterialdrüsen vergrößert.
3. Lunge und Leber gesund. Milz um das doppelte vergrößert, eine Mesenterialdrüse bohnengroß verkäst und verkalkt.
4. Lungen gesund, Leber zahlreiche stecknadelkopfgroße Herde. Milz normal. Mesenterialdrüsen vergrößert.
5. Lunge ein linsengroßer Tuberkel. Milz mehrere stecknadelkopfgroße Herde. Leber miliare Herde. Mesenterialdrüsen normal.

Die Tötung der übrigen 6 Tiere erfolgte 4 Monate nach der Fütterung mit Tuberkelbazillen.



	Anfangs-	Endgewicht.	
6.	430 g	560 g	Lunge einzelne bis linsengroße Tuberkel. Milz mehrere erbsengroße. Mesenterialdrüsen bohnengroße Tuberkel.
7.	400 „	540 „	gesund.
8.	510 „	580 „	„
9.	530 „	600 „	„
10.	470 „	650 „	„
11.	400 „	500 „	„ in Leber einzelne stecknadelkopfgroße Knoten, in denen T. B. nicht nachzuweisen sind.
12.	640 „		14 Tage nach der Fütterung mit Tuberkelbazillen an Pneumonie verendet. Keine Tuberkel.
13.	450 „		9 Tage nach der Fütterung mit Tuberkelbazillen an Pneumonie eingegangen. 2 kleine verkäste Knoten in Leber, T. B. nicht nachweisbar.
14.	530 „		an Pleuritis 4 Wochen nach der Fütterung mit T. B. eingegangen.

Ergebnis: Aus diesen Versuchen geht hervor, daß einmalige Verfütterung von 5 Ösen Tuberkelbazillen bei Meerschweinchen eine Darmtuberkulose mit allgemeiner Ausbreitung hervorrufen kann, daß aber die Infektion bei gleichen äußeren Bedingungen nur in 40 Proz. der Fälle erfolgt.

Gruppe O.

15 Meerschweinchen werden $8^1/_2$ Wochen lang täglich mit je einer Million Tuberkelbazillen, die in Milch aufgeschwemmt sind, d. h. insgesamt pro Tier rund über 50 Millionen T. B., gefüttert. 3 Tiere sind inzwischen an Pneumonie, 1 Tier an Darmkatarrh und 1 Tier an Peritonitis verendet. Tuberkulose war in keinem dieser drei Fälle festzustellen. Die übrigen Tiere wurden 7 Wochen nach der letzten Fütterung mit T. B. getötet.

Anfangs-	Endgewicht.	
330 g	480 g	gesund.
400 „	600 „	„
600 „	680 „	„
330 „	400 „	„
340 „		6 Wochen nach der letzten Fütterung mit T. B. verendet. Darmkatarrh. Leber enthält einige linsengroße Knoten, in denen T. B. mikroskopisch nachgewiesen werden. Coccidiose.
530 „	630 „	Eine Mesenterialdrüse bohnengroß eitrig-käsig. T. B. nachgewiesen.
420 „	580 „	gesund.
550 „	670 „	„
440 „	660 „	„
530 „	650 „	„





Ergebnis: Bei spontaner Aufnahme von Tuberkelbazillen mit der Nahrung in großen Mengen (50 Millionen innerhalb 8 Wochen) erfolgte nur in einem Falle eine Infektion. Dieselbe war noch 7 Wochen nach der letzten infizierenden Mahlzeit lokalisiert und der Prozeß nicht weit vorgeschritten.

Gruppe P.

12 junge Meerschweinchen ca. 100 g schwer, werden während 7 Wochen jeden dritten Tag nach vorheriger Alkalisierung des Magens mit je einer Million Tuberkelbazillen per Sonde gefüttert, so daß jedes einzelne Tier im ganzen etwa 14 Millionen Tuberkelbazillen erhalten hat. $3^1/_2$ Wochen nach der letzten Fütterung mit T. B. werden vier Tiere getötet und ergeben folgenden Sektionsbefund:

	Anfangs-	Endgewicht.	
1.	110 g	140 g	Alle Organe frei von Tuberkulose, 1 Mesenterialdrüse bohnengroß verkäst.
2.	90 „	110 „	6 stecknadelkopfgroße Tuberkel in der Leber, im übrigen normal.
3.	160 „	200 „	4 stecknadelkopfgroße Tuberkel in der Leber, sonst wie Tier 2.
4.	120 „	140 „	1 linsengroßer Herd in der Leber, sonst wie Tier 2.

Die übrigen Tiere werden $5^1/_2$ Wochen nach der letzten Fütterung mit T. B. getötet.

Anfangs-	Endgewicht.	
400 g	140 g	gesund.
160 „	460 „	Leber und Milz einige linsengroße Tuberkel. 1 Mesenterialdrüse bohnengroß.
120 „	400 „	gesund.
100 „	380 „	„
160 „	470 „	„
430 „	150 „	„
180 „	490 „	„

Ergebnis: Von sämtlichen Tieren fanden sich bei 45 Proz. der Tiere geringgradige tuberkulöse Veränderungen. Obwohl dieselben keine Tendenz zur Ausbreitung hatten, ist die Infektion junger Tiere vom Darm aus häufiger als bei ausgewachsenen Tieren.

Gruppe Q.

3 Katzen werden 3 Wochen lang täglich mit je 0,25 g Tuberkelbazillen gefüttert, so daß jedes Tier ca. $4^1/_2$ g Infektionsmaterial = ca.



157 Billionen Tuberkelbazillen erhalten hat. Katze 1 zeigt 3 Wochen nach der letzten T. B.-Mahlzeit Abmagerung und häufigen Durchfall. Die Tötung — Anfangsgewicht 2 kg 500 g, Endgewicht 1 kg 700 g — erfolgt 14 Tage später und läßt bei der Sektion einen ausgedehnten chronischen Darmkatarrh erkennen. Irgendwelche tuberkulöse Veränderungen fehlen in allen Organen. Zahlreiche Schnitt- und Ausstrichpräparate des Darmes und der Mesenterialdrüsen sind frei von Tuberkelbazillen. — Die beiden anderen Katzen werden 2, resp. $2^1/_2$ Monate nach der letzten Fütterung mit T. B. getötet.

2. Katze.

1 kg 800 g bis 2 kg 400 g ganz gesund, ohne irgend eine Abweichung vom Normalen.

3. Katze.

2 kg 200 g bis 2 kg 150 g ganz gesund.

Auch bei diesem Versuche zeigt sich, daß Fleischfresser, hier Katzen, außerordentlich unempfänglich gegen Fütterungstuberkulose sind. Die ungeheure Menge von $4^1/_2$ g pro Tier sind in keinem Falle imstande gewesen, auch nur die kleinste tuberkulöse Infektion hervorzurufen.

Gruppe R. I.

10 Tiere. 15 Ösen Tuberkelbazillen werden in 100 ccm Kochsalzlösung verrieben und in einem Kasten von 50:30:60 cm, in dem sich 10 Meerschweinchen befinden, während einer halben Stunde verspräyt, so daß die Tiere während einer halben Stunde gezwungen sind, die infizierte Spräyluft einzuatmen. Die Tiere sind 3 Wochen später teilweise abgemagert und atmen pumpend.

Die Versuche sind in beiden Gruppen so angeordnet, daß jedes Meerschweinchen in Gruppe R. I ca. 300 Tuberkelbazillen, in Gruppe R. II ca. 200 Tuberkelbazillen in einer halben Stunde eingeatmet hat. Trotzdem diese Versuche in ganz anderen Apparaten und unter anderen Bedingungen wie die von FINDEL ausgeführten Versuche unternommen sind, sind die Endergebnisse doch dieselben. 200—300 Tuberkelbazillen rufen in diesem Falle in noch nicht 4 Wochen die schwerste nur auf die Lungen ausgebreitete Tuberkulose und Tod hervor, eine verschwindend kleine Menge im Verhältnis zu den großen Fütterungsdosen.

R. I. Inhalationstiere.

1 am 16. Tage nach der Inhalation verendet.

Lungen völlig mit verhärteten Tuberkeln durchsetzt, die in einander übergehen. Milz und Leber vergrößert und verfettet. Mesenterialdrüsen normal.

4 Wochen nach der Inhalationsinfektion Tötung der übrigen 7 Tiere, die sämtlich abgemagert sind und hochgradige Atemnot zeigen.



Die Lungen zeigen sämtlich das gleich schwere Erkrankungsbild wie Tier 1.

Bei 4 Tieren ist die Tuberkulose schon generalisiert: makroskopisch kleine gelbliche Knötchen in Milz und Leber. Leber verfettet. Mesenterialdrüsen normal.

Gruppe R. II.

Der gleiche Versuch wie oben findet statt mit 10 Tieren mit dem Unterschiede, daß die versprayte Aufschwemmung aus 10 Ösen Tuberkelbazillen zu 100 ccm Kochsalzlösung hergestellt ist.

Die 7 Wochen später vorgenommene Tötung der abgemagerten und pumpend atmenden Tiere ergibt eine disseminierte Tuberkulose der Lungen. Die erbsengroßen Tuberkeln sind über die ganze Lunge gleichmäßig verbreitet, jedoch nicht in der Häufigkeit wie bei den Tieren unter R. I. Sämtliche übrigen Organe normal mit Ausnahme der Lebern, die verfettet sind.

II.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde festzustellen gesucht, ob es möglich ist, bei Meerschweinchen vom Darm aus durch Verfütterung von Tuberkulin oder abgetöteten Tuberkelbazillen eine Immunisierung bezw. einen Heileffekt gegenüber einer vorausgeschickten oder nachträglich erfolgten tuberkulösen Infektion herbeizuführen.

Ausgegangen ist man dabei von theoretischen Erwägungen, die namentlich durch die experimentellen Untersuchungen einiger französischer Autoren, sowie die Versuche von Wassermann über Herstellung einer lokalen Gewebsimmunität angeregt wurden.

Wassermann hebt das verschiedene Verhalten der Gewebe gegenüber Bakterien hervor auf Grund von Studien über Immunisierungsversuche bei Typhus. So kann z. B. das Bacterium coli, welches als harmloser Saprophyt im Darm lebt, in den Nieren bezw. den Harnwegen schwere Schädigungen verursachen. Daraus darf geschlossen werden, daß das biologische Verhalten der Gewebe bei längerem Kontakt mit den Bakterien eine Änderung erfährt, die wohl als lokale Immunität zu deuten ist. Das Bestehen einer solchen lokalen Immunität erklärt auch, warum die Colibazillen im Darm der Menschen und der Tiere unter gewöhnlichen Verhältnissen keine pathogenen Eigenschaften entfalten. Das Gleiche trifft auch zu bei Individuen, die eine Krankheit überstanden haben und später während längerer Zeit den spezifischen Erreger ohne Schaden beherbergen können. Wassermann hat nun darauf hingewiesen, daß durch den Kontakt der Zellen mit den Bakterien lokale immunisatorische Reaktionen auftreten, die, da bei diesen Vorgängen die Bil-



dung von Antikörpern nicht nachgewiesen werden konnte, als eine spezifische biologische Umstimmung des betreffenden Gewebes aufzufassen sind, wobei eine Unempfänglichkeit des Gewebes resultiert.

Es sei übrigens bemerkt, daß die in der Literatur verzeichneten Versuche zur Immunisierung per os sich nicht nur auf Tuberkulose erstreckt haben, sondern auch auf viele andere Krankheiten ausgedehnt wurden, im allgemeinen mit negativem Erfolg.

Von besonderem Interesse erscheinen hier die von französischer Seite angestellten Experimente der Immunisierung gegen Botulismustoxin (Tchitchkine, Annal. de l'I. Pasteur, Bd. 19, 1905), Studien, die nur sehr geringe Ergebnisse hatten und weiter die Arbeiten von Löffler und Wolf zur Immunisierung von Mäusen gegen Mäusetyphus vermittelst der Fütterung abgetöteter Mäusetyphusbazillen. Bei den Versuchen der letzteren Autoren wurden positive Immunisierungsresultate erzielt.

Calmette und Guérin haben an junge und ausgewachsene Meerschweinchen 0,01—0,02 g lebende Tuberkelbazillen verfüttert und gesehen, daß die Tiere mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit innerhalb zwei bis drei Monaten eingingen, wobei die jungen Individuen eine ausgebreitete Peribronchial- und Drüsentuberkulose aufwiesen, während erwachsene Tiere das Bild einer generalisierten Tuberkulose darboten. In weiteren Versuchen prüften die Autoren den Einfluß der Einverleibung abgetöteter Tuberkelbazillen auf Tiere, welchen einige Zeit vorher lebende Tuberkelbazillen teils per os, teils vermittelst intraperitonealer Injektion beigebracht wurden, und fanden, daß die wiederholte Verfütterung kleiner Dosen Perlsuchtbazillen, welche durch momentane Erhitzung auf 100° oder 5 Minuten bei 70° abgetötet wurden, den Tod dieser Tiere innerhalb 48 Tagen bedingte. Die Sektion ergab die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen, wie man sie sonst bei Tieren sieht, die mit wiederholten Injektionen kleiner Tuberkulindosen behandelt wurden. Daraus schließen die Autoren, daß die Einverleibung kleiner Dosen abgetöteter Tuberkelbazillen an tuberkulöse Tiere den Tod derselben in gleicher Weise wie das Tuberkulin beschleunigt. Für gesunde Tiere soll die Verfütterung kleiner Mengen abgetöteter Tuberkelbazillen ebenfalls schädlich sein und ähnliche Erscheinungen wie das Tuberkulin verursachen. Die pathologischen Erscheinungen sind vor allen Dingen Zeichen der Intoxikation und treten am deutlichsten in Nieren. Nebennieren und der Leber auf. Auf Grund dieser Versuche schließen Calmette und Breton, daß auch abgetötete tuberkulöse Produkte schädlich sind und namentlich für tuberkulöse Individuen gefährlich werden können. Es sollte deshalb der Gebrauch von Milch, die von tuberkulösen Tieren stammt, auch wenn sie sterilisiert worden ist, vermieden werden, hauptsächlich wenn es sich um tuberkulöse Kinder handelt.

Diese Versuche sind so weittragend, daß sie eine Prüfung in großem Maßstabe verdienen.

Die Autoren versuchten nun ferner, empfängliche Tiere vermittelst abgeschwächter Tuberkelbazillen vom Darm aus gegenüber der Tuberkuloseinfektion zu immunisieren. Es gelang ihnen, angeblich bei Kälbern durch wiederholte Einverleibung kleiner Dosen menschlicher Tuberkelbazillen per os einen immunisatorischen Effekt in der Weise zu erzielen, daß die Tiere, die später auf dem Fütterungswege Tuberkelbazillen des Typus bovinus erhielten, auf das Tuberkulin nicht reagierten, während nicht vorbehandelte und in gleicher Weise infizierte Kontrolltiere eine typische Tuberkulinreaktion zeigten. Da jedoch diese Immunisierungsmethode in der Praxis wegen der Gefahr der Verschleppung des Infektionsstoffes durch den Kot der Tiere nicht durchführbar ist, so haben die genannten Verfasser Versuche mit abgetöteten Tuberkelbazillen angestellt und sind dabei zu der Überzeugung gelangt, daß auch mit abgetötetem Material auf intestinalem Wege eine Immunität erreicht werden kann. CALMETTE und BRETON geben an, daß die intrastomachale Einverleibung großer Dosen von Tuberkulin bei jungen gesunden Tieren fettige Entartung der Leber und intestinale subseröse Blutungen bedingt. Bei tuberkulösen Tieren soll die Verfütterung von 1—10 mg Tuberkulin eine typische Reaktion hervorrufen und zwar in gleicher Weise wie bei der subkutanen Injektion. Die Autoren gelangen zu folgenden Schlüssen:

„Die intrastomachale Einverleibung von Tuberkulin in großen Dosen ist auch für gesunde Tiere schädlich.

Tuberkulöse Tiere reagieren in typischer Weise bei Verfütterung von Quantitäten des Tuberkulins, die für gesunde Tiere noch unwirksam sind.

Die diagnostische Reaktion läßt sich ebenso gut durch Verfütterung wie durch subkutane Injektion des Tuberkulins erzielen."

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von CALMETTE und BRETON steht bisher nur die Angabe von FREYMUT, der bei Tuberkulösen nach Neutralisierung des Magensaftes durch Verabreichung von Tuberkulin in keratinierten Pillen eine positive Tuberkulinreaktin beobachtet haben wollte.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den zahlreichen Beobachtungen von R. KOCH, PETROWSKY, SPENGLER, GATSCH u. a., die niemals einen positiven Ausfall der Tuberkulinreaktion bei Verfütterung des Tuberkulins gesehen hatten.

In neuerer Zeit hat LÖWENSTEIN gerade mit Rücksicht auf die Angaben von CALMETTE einige Versuche am Menschen vorgenommen. LÖWENSTEIN verabreichte an 7 tuberkulöse Individuen das Tuberkulin



per os in Dosen von 100 mg (2 Personen erhielten sogar 200 mg), ohne daß dabei eine Reaktion eintrat. Zwei von diesen Fällen wurden 14 Tage später mit Tuberkulin subkutan injiziert und reagierten auf die Injektion der 500- bis 1000fach geringeren Dosis Tuberkulin in kräftigster Weise.[1])

Im folgenden seien die Protokolle der Versuchsgruppen wiedergegeben, die zur Eruierung des Einflusses des Tuberkulins bezw. abgetöteter Tuberkelbazillen bei intrastomachaler Einverleibung dienten.

Gruppe D.

10 Meerschweinchen werden 3 Wochen lang täglich mit steigenden Dosen konzentriertem Tuberkulin bis zu 3 ccm per Tag gefüttert. Wegen starker Abmagerung der Tiere muß die Behandlung hie und da ausgesetzt werden. Jedes Tier enthält im ganzen etwa 40 ccm konzentriertes Tuberkulin. 2 Tiere gehen an Durchfall zugrunde. Temperaturänderungen, die in irgend einen Zusammenhang mit der Fütterung zu bringen wären, sind nie zu beobachten. Nach einer Erholungspause von etwa 14 Tagen werden den Tieren an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 6 Ösen Tuberkelbazillen verabreicht. Mit der gleichen Quantität werden 5 Kontrolltiere behandelt. $7\,^1/_2$ Wochen nach der Fütterungsinfektion erfolgt die Tötung von 4 Tuberkulintieren.

Sektionsbefund: Alle 4 Tiere sind vollkommen gesund. Die Sektion von 3 Kontrolltieren ergibt das Bestehen einer generalisierten Tuberkulose. Die Tötung der übrigen Tiere erfolgt 3 Monate nach der letzten Tuberkelbazillenmahlzeit.

Anfangs-	Endgewicht.	
240 g	530 g	Milz drei kleinerbsengroße Tub. Leber 2 stecknadelkopf große Tuberkel. Alles übrige gesund.
650 „	760 „	Lg. gesund. Leber 5 stecknadelkopfgroße Knötchen. T. B. nicht nachzuweisen. Milz gesund. Drüsen normal.
660 „	640 „	ganz gesund.
650 „	660 „	1 stecknadelkopfgroßer Knoten in Leber. T. B. nicht zu finden. Im übrigen gesund.

1. Kontrolltier: 2 Mesenterialdrüsen, bohnengroß, verkäst, sonst gesund.
2. „ gesund.

Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, daß die Tuberkulinvorbehandlung per os keinen Einfluß auf die nachfolgende intestinale Infektion besitzt.

[1]) Inzwischen erschien eine Arbeit von Pfeiffer und Trunck, in der nachgewiesen wird, daß das Tuberkulin durch die Verdauungssäfte, insbesondere Pepsin, intensiv geschädigt wird. (Zeitschrift für Tuberkulose, Bd. 12, Heft 3.)



Gruppe F.

10 Meerschweinchen werden 4 1/2 Wochen lang täglich mit sehr großen Dosen abgetöteter Tuberkelbazillen gefüttert. Die Tiere erhalten täglich kolossale Dosen — bis 1 g der trocknen T. B. — in Milch mit einer Pravazspritze. Die Tiere nehmen die Emulsion, die mit Milch und Zucker präpariert wird, sehr gern freiwillig und reagieren nicht nachweisbar darauf. Sie magern nicht oder nur wenig ab, sodaß die wochenlange Fütterung keinen Tag ausgesetzt zu werden braucht. 3 Tage nach der letzten Fütterung mit abgetöteten T. B. erfolgt die Fütterung mit 6 Ösen lebender Tuberkelbazillen per Sonde. Die gleichen Dosen erhalten 5 Kontrolltiere. 7 1/2 Wochen später erfolgt die Tötung von vier Tieren der Versuchsreihe, die mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt wurden.

Sektionsbefund: In keinem Fall Tuberkulose. Die Tötung eines Kontrolltieres war unnötig, da schon 16 Tage vor der Tötung der vier ersten Versuchstiere ein Kontrolltier eingegangen war und eine generalisierte Tuberkulose aufwies. Die Tötung der übrigen Tiere erfolgte 100 Tage nach der Fütterung mit lebenden T. B.

	Anfangs-	Endgewicht.	
1.	540 g	640 g	gesund.
2.	490 „	540 „	keine Tuberkulose.
3.	450 „	400 „	genau wie Tier 2.
4.	500 „	570 „	gesund.
5.	410 „	440 „	Verendet 2 1/2 Monate nach der Fütterungsinfektion. Leber mit zahlreichen stecknadelkopfgr. Tub. durchsetzt. Rechter Leberlappen mit Zwerchfell und Rippen käsigfibrinös verklebt. In Milz zahlreiche stecknadelkopfgroße Tub. Mesenterialdrüsen stark verkäst. Lunge zirka 6 linsengroße Tub.

Kontrolltiere: 100 Tage nach der Fütterungsinfektion getötet.

1. Eine Mesenterialdrüse bohnengroß und verkäst.
2. Zwei Mesenterialdrüsen bohnengroß und verkäst.
3. Spontan verendet an general. Tub. Lg., Leber, Milz, Pleura, Mesenterialdrüsen stark.
4. 7 Wochen nach der Fütterungsinfektion getötet: gesund.
5. 7 „ „ „ „ „ „

Ergebnis: Die länger dauernde Vorbehandlung per os mit großen Mengen abgetöteter Tuberkelbazillen hat keinen Einfluß auf den Verlauf einer nachfolgenden stomachalen Infektion.

Gruppe J. I.

10 Meerschweinchen werden vom 12. November bis zum 11. Dezember mit Tuberkulin gefüttert. Diese Tiere erhalten durchschnittlich



täglich zirka 1 g Tuberkulin. Bei dieser im Vergleich zur Gruppe D wesentlich geringeren Tuberkulinfütterung treten keine Erkrankungen des Darmes auf. Die Tiere sind während der ganzen Fütterungszeit wohl und nicht sichtbar abgemagert. Am 15., 16. und 17. Dezember werden den Tieren je 6 Ösen lebende Tuberkelbazillen per Sonde verabreicht und zwei Kontrolltiere in gleicher Weise behandelt. Am 30. Januar 1908 erfolgt die Tötung von 4 Tuberkulintieren und 2 Kontrolltieren.

Sektionsbefund:

Tuberkulintier I: in der Lunge vereinzelte kleine Tuberkel, in Leber und Milz zahlreiche Herde. Mesenterialdrüsen frei.
" II: Sämtliche Organe gesund bis auf eine verkäste Mesenterialdrüse.
" III: Keine Tuberkulose.
" IV: " "

Kontrolltier I: In der Lunge einige kleine tuberkulöse Herde. Leber und Milz-Herde mit starker Verkäsung. Mesenterialdrüsen stark verkäst und verkalkt.
" II: In der Lunge vereinzelte stecknadelkopfgroße tuberkulöse Herde. In Leber und Milz zahlreiche verkäste Herde. Mesenterialdrüsen bohnengroß, verkäst und verkalkt.

Gruppe J. II.

5 Meerschweinchen werden vom 28. November bis 11. Dezember mit Tuberkulin gefüttert. Am 15., 16. und 17. Dezember werden den Tieren je 6 Ösen Tuberkelbazillen verabreicht. Die Tötung der Tiere erfolgt Ende März.

Getötet am 21. März 1908.

Anfangs-	Endgewicht.	
400 g	510 g	gesund.
370 "	500 "	Drei Mesenterialdrüsen erbsen-bohnengroß, käsig-eitrig, sonst gesund.
600 "	600 "	Eine Mesenterialdrüse erbsengroß und verkalkt.
370 "	460 "	Eine Mesenterialdrüse bohnengroß käsig-eitrig.
680 "	700 "	gesund. (Gestorben am 20. Februar 1908.)
400 "		gesund.

1. Kontrolltier: 3 Mesenterialdrüsen bohnengroß, desgl. linke retropharyngeale, sonst alles gesund.
2. " 2 Mesenterialdrüsen bohnengroß, sonst gesund.
3. " gesund.



Ergebnis: Das Resultat der ersten Versuchsreihe (D) ist durchaus bestätigt; eine spezifische Wirkung der Tuberkulinfütterung ist nicht nachweisbar.

Eine Wiederholung der Versuche in ausgedehnten Reihen hatte das gleiche Resultat.

Gruppe K.

Um die spezifische Reaktion des per os verabreichten Tuberkulins resp. der abgetöteten Tuberkelbazillen an Tieren zu prüfen und um zugleich den etwaigen Einfluß des Tuberkulins bei dieser Verabreichung auf den Krankheitsverlauf zu beobachten, wurden 20 Meerschweinchen am 14. November mit 20000 Tuberkelbazillen in der Kniebeuge infiziert.

Da am 15. Dezember eine deutliche Schwellung der Kniefaltendrüsen konstatiert werden konnte, somit eine im ersten Stadium befindliche Tuberkuloseinfektion anzunehmen war, wurde am gleichen Tage eine stomachale Tuberkulinbehandlung resp. eine Fütterung mit abgetöteten Tuberkelbazillen begonnen. Irgend ein Einfluß des Tuberkulins oder der abgetöteten Tuberkelbazillen auf die tuberkulöse Infektion war nicht zu erkennen; die Tiere reagierten nicht anders als gesunde Tiere auf die Einverleibung sowohl des Tuberkulins wie auf die der abgetöteten Tuberkelbazillen. Eine Beschleunigung des Krankheitsverlaufes war nie zu konstatieren. Die Versuchstiere gingen in ungefähr derselben Zeit zu Grunde wie Meerschweinchen immer nach gleich schweren tuberkulösen Infektionen einzugehen pflegen. Irgend eine vermehrte Verkalkung oder eine Abweichung von dem Bilde der generalisierten Tuberkulose in günstigem oder ungünstigem Sinne ließen die Sektionen nicht erkennen.

* * *

Überblickt man die Resultate, wie sie in den einzelnen Versuchskategorien vorliegen, so ergibt sich folgendes:

1. 40000 Tuberkelbazillen bei einmaliger Verfütterung sind nicht im Stande, bei Meerschweinchen Tuberkulose hervorzurufen.

2. Die tägliche Verfütterung von 1000 Tuberkelbazillen während 8 Wochen verursacht bei Meerschweinchen keine Tuberkulose.

3. 1200000 Tuberkelbazillen wiederholt verfüttert, so, daß jedes Tier während der ganzen Fütterungsperiode etwa 8 Millionen Tuberkelbazillen erhielt, rufen gleichfalls keine Tuberkulose hervor.

4. Eine tuberkulöse Infektion von Meerschweinchen auf intestinalem Wege ist erst bei Verabreichung sehr großer Dosen — 5 Ösen — zu erreichen. Die Infektion ist bei dieser Dose durchaus noch nicht zuverlässig.

5. Die Alkalisierung des Magens begünstigt die Infektion vom Darm aus; besonders bei jungen Tieren.



6. Hunde und Katzen (Fleischfresser) sind mit $6^1/_2$, resp. $4^1/_2$ g Tuberkelbazillen vom Darme aus nicht zu infizieren.

7. Der zweimillionste Teil derjenigen Bakterienmenge, die vom Darm aus noch nicht sicher Tuberkulose erzeugt, genügt bei der Inhalation zur Erzeugung der schwersten Lungentuberkulose.

8. Die Vorbehandlung mit Tuberkulin oder mit abgetöteten Tuberkelbazillen per os hat keinen Einfluß auf die tuberkulöse Infektion vom Darm aus.

9. Die stomachale Einverleibung von Tuberkulin erzeugt bei tuberkulösen Meerschweinchen keine Tuberkulinreaktion.

Als Gesamtresultat geht aus dieser Arbeit also hervor, daß außerordentlich große Mengen Infektionsmaterial notwendig sind, um eine tuberkulöse Infektion vom Darm aus bei Meerschweinchen hervorzurufen, daß aber zur Infektion durch Inhalation außerordentlich viel kleinere Dosen genügen. Für die Dosierung des Infektionsmaterials sind die von FINDEL ermittelten Zahlen durchaus brauchbar. Obwohl bei den vorliegenden Experimenten eine durchaus andere Versuchsanordnung getroffen, sowie ein nach anderen Gesichtspunkten konstruierter Apparat verwendet war, erreichte man Resultate, die mit denen von FINDEL völlig in Analogie zu setzen sind; denn schon mit dem zweimillionsten Bruchteil des Infektionsmaterials, mit dem eine intestinale Infektion noch nicht sicher zu erzielen war, wurde durch Inhalation eine typische primäre Lungentuberkulose erzeugt, die sich zu einer generalisierten Tuberkulose entwickelte. Dabei ist zu betonen, daß bei dieser Inhalationsinfektion wahrscheinlich nicht die unterste Grenze, innerhalb deren die Infektion gerade noch sicher zustande kommt, erreicht wurde. Selbst bei Verwendung sehr viel größerer und öfters wiederholten Dosen des Infektionsstoffes ist bei den für Tuberkulose so empfänglichen Meerschweinchen eine Tuberkulose vom Darm aus nicht immer zu erzielen. Wenn Tuberkulose nach Verfütterung von Tuberkelbazillen eintritt, so zeigt dieselbe, vorausgesetzt, daß es sich nicht um eine Aspirationslungentuberkulose handelt, wie sie nach Sondenfütterung usw. vorkommt, bei der Obduktion die Characteristica der primären Intestinaltuberkulose, d. h. die vorgeschrittensten Veränderungen sind an den Mesenterialdrüsen, der Leber und Milz vorhanden.

Die mitgeteilten Untersuchungen liefern einen weiteren experimentellen Beweis für die Richtigkeit der bisher geltenden, durch die Untersuchungen von R. KOCH, CORNET, FLÜGGE u. a. begründeten Anschauungen, sowie für die richtige Deutung der epidemiologischen Tatsachen über die Verbreitung der Lungentuberkulose, nicht aber für die Hypothesen v. BEHRINGS und CALMETTES.

Literatur.

Cornet, Handbuch der pathog. Mikroorganismen v. Kolle u. Wassermann.
R. Koch, Hygiene-Kongreß London 1901.
Flügge, Festschrift, Hygiene-Kongreß Berlin 1907.
H. Findel, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1907, Bd. 57, Heft I.
Pfeiffer & Friedberger, Festnummer der Deutschen med. Wochenschrift 1907, Nr. 39.
Gaffky, Aus dem königl. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin 1907.
v. Behring, Vortrag auf der 75. Vers. deutscher Naturforscher und Ärzte in Kassel, 25. Sept. 1903.
O. Heller und A. Wolkenstein, Zeitschrift für Tuberkulose 1907, Bd. 9, Heft III.
Uffenheimer, Archiv für Hygiene, Bd. 55.
— Deutsche med. Wochenschrift, Jahrg. 32, Nr. 46.
Wassermann und Citron, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1905.
Ribbert, Deutsche med. Wochenschrift 1904, Nr. 28.
Calmette und Breton, Acad. d. sciences, 12 mars 1906.
Calmette und Guérin, Acad. d. sciences, 19 février 1906.
Vansteenberghe & Grysez, Semaine méd. 1906, pag. 598.
Freymut, Münchener med. Wochenschrift 1905.
Löffler, Leutholds Festschrift, S. 249.
Löwenstein, Zeitschrift für Tuberkulose 1906.
Weber, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt 1904.
Wolf, Münchener med. Wochenschrift 1908.



Über Streptokokkenserumtherapie.

Von Prof. Dr. E. Tavel.

(Mit 10 Kurven im Text.)

In einer Arbeit, die in der Wiener Klinisch-therapeutischen Wochenschrift erschien, haben wir sämtliche Fälle der mit Serum behandelten Streptomykosen, die uns mitgeteilt worden waren, publiziert.

Seither haben wir noch eine Reihe von Erfolgen zu verzeichnen, bei denen man zum Teil eine so eklatante Wirkung des Serums beobachten konnte, daß wir es für wichtig halten, einige dieser Fälle hier zu besprechen. Vorher sei mit einigen kurzen Bemerkungen auf die Prinzipien des von mir zur Behandlung der Streptomykosen empfohlenen polyvalenten Serums eingegangen.

Es sei daran erinnert, daß Marmorek ein therapeutisches Antistreptokokkenserum bereitete, und zwar durch Immunisierung von Pferden, die mit Streptokokkenstämmen behandelt wurden, die in ihrer Virulenz durch Tierpassage erhöht worden waren. Die Tierpassagen hatten aber offenbar zur Folge, daß das Serum, bereitet mit dem in seiner Virulenz sehr veränderten Streptokokkus, nur noch eine geringe Wirkung gegen die Menschenpathogenen Streptokokken zeigte. Ferner hatte das Serum eines mit einem einzigen Stamm immunisierten Tieres nur gegen den homologen Streptokokkus eine gute immunisierende Wirkung, während diese Wirkung gegen andere heterologe Stämme nur schwach war.

Diese zwei Fehler des Marmoreck'schen Serums haben einerseits Denys und seine Schüler, speziell van de Velde durch die Aufstellung des Prinzips der Polyvalenz, und andererseits wir durch die Vermeidung jeder Tierpassage und die Erhaltung der ursprünglichen Virulenz der Streptokokken für den Menschen und ihrer biologischen Eigenschaften zu vermeiden gesucht.

Während ein monovalentes Serum A nur gegen den Stamm A im Tierversuch wirkt und gar nicht oder sehr wenig gegen einen Stamm X, sehen wir, daß ein polyvalentes Serum ABCD nicht nur gegen die Arten A B C D gut, sondern auch besser als A gegen die Art X wirkt.

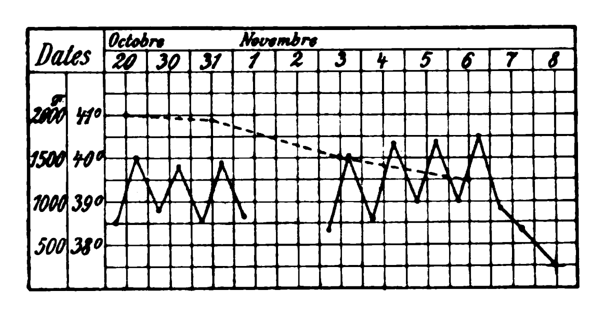


Aus diesem Grunde war es angezeigt, das Serum mit möglichst vielen, und nur mit Menschenpathogenen, in ihrer Virulenz durch Passage nicht veränderten Stämmen herzustellen.

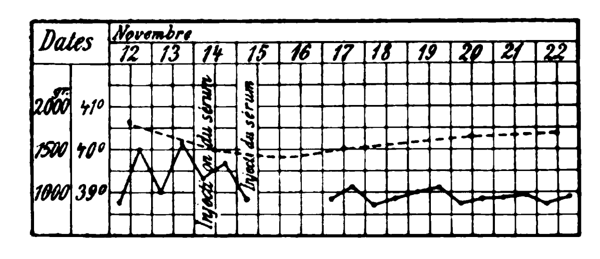
Die Experimente der Belgier haben die Notwendigkeit der Polyvalenz mit voller Sicherheit dargetan und die Versuche, die in unserem Laboratorium gemacht wurden, haben ferner gezeigt, daß es z. B. keinen Zweck hat, verschiedene monovalente Sera bei einer Anzahl von Pferden zu gewinnen, da unter allen Umständen die polyvalenten Sera auf ihre verschiedenen homologen Stämme intensiver wirken als die monovalenten Sera auf ihren homologen Stamm.

Einige Bemerkungen über experimentelle Erfolge des Berner Antistreptokokkenserums.

Die von Piassetzka in unserem Institute ausgeführten Versuche haben die Bakterizidie in vitro und die Wirkung in vivo klar demonstriert. Wir kommen hier auf die näheren Details der Experimente in vitro, die 1903 in der Deutschen med. Wochenschrift erschienen sind, nicht zurück, halten es aber für zweckmäßig, als Beispiele zwei Kurven hier wiederzugeben, welche die Wirkung des Serums in vivo sehr schön demonstrieren.



Kurve I.



Kurve II.

In der Kurve 1 haben wir die Temperatur und das Gewicht eines Tieres aufgezeichnet, das an einer subakuten Streptomykose ohne Behandlung zugrunde ging.

Ein anderes Tier, mittels zwei Seruminjektionen behandelt, nimmt statt wie das Kontrolltier zugrunde zu gehen, bald nach den Seruminjektionen wieder an Gewicht zu, und die erhöhte Temperatur kommt wieder zur Norm zurück. Kurve II.

Gleiche Resultate wurden nicht etwa vereinzelt, sondern ganz regel-

mäßig mit bestimmten Dosen erzielt, sodaß an der Wirkung experimentell nicht gezweifelt werden kann.

Wir halten es für notwendig, auf diese Tierversuche hinzuweisen, weil die Erfolge beim Menschen, die nicht wie Laboratoriumsexperimente beurteilt werden können, von Serumgegnern immer noch angezweifelt werden.

Klinische Erfolge des Berner Antistreptokokkenserums (Tavel).

Als allgemeine Regel sei vorgängig bemerkt, daß das Streptokokkenserum in der Regel nur gut wirkt, wenn es zu Beginn der Erkrankung angewendet wird.

Es ist eine grundfalsche Beweisführung, zu sagen: Wenn die Sache sich verschlechtert, so wollen wir die Serumbehandlung einleiten. Vielmehr sollte, sobald ein Infektionsprozeß anerkannt streptomykotischer Natur ist, die Serumbehandlung inszeniert werden.

Warum muß ein Erysipel Tage lang dauern, wenn es in 24 Stunden mit Serum kupiert werden kann?

Am deutlichsten hat sich die Wirkung des Serums, früh angewendet, bei Puerperalfieber zahlreicher Patienten, die von Walthard behandelt, gezeigt. Während die Spätanwendung in der Regel fehlschlägt, kupiert das Serum einen beginnenden Fall in kurzer Zeit.

Um die Art der Wirkung des Serums zu demonstrieren, möchten wir hier zuerst folgenden Fall anführen, der von Prof. Stooss im Kinderspital auf meinen Rat mit Serum behandelt wurde.

Ekzem der Lippe. — Hämorrhagische Nephritis. — Erysipel. — Serumbehandlung.

(Beobachtung von Prof. Stooss und Prof. Tavel.)

F. S. 6 Jahre alt, leidet seit drei Wochen an Schmerzen im Rücken. Der Hals ist geschwollen, der Arzt konstatiert Drüsenschwellungen, wahrscheinlich infolge eines Ekzems am linken Mundwinkel. Es tritt plötzlich Temperaturerhöhung ein und das Kind wird am 17. Januar 1908 ins Kinderspital geschickt.

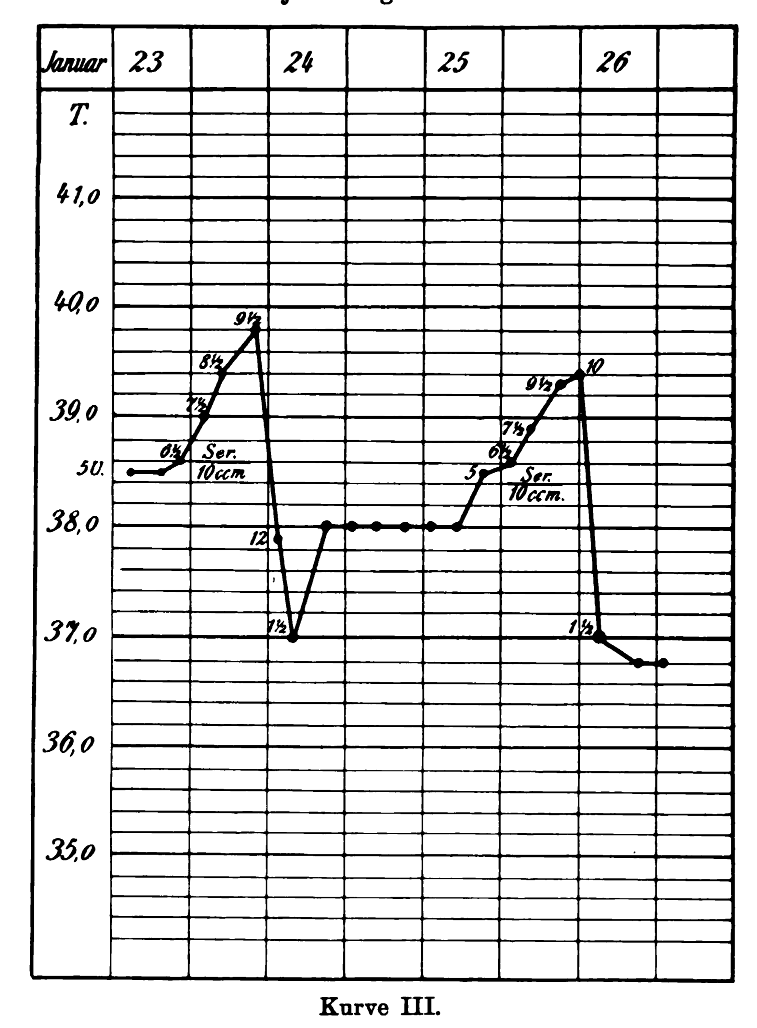
Es wird hämorrhagische Nephritis mit reichlichem Eiweiß, Leukozyten, aber keine Zylinder konstatiert.

Bis zum 21. verschlimmern sich die Symptome bedeutend.

Am 23. geht die Temperatur in die Höhe, es entwickelt sich ein Erysipel. Am gleichen Tag werden 10 ccm Serum eingespritzt. Die Temperatur geht noch während drei Stunden in die Höhe, um dann bis zum andern Tag auf 37° zu fallen. Der allgemeine Zustand ist aber bedeutend besser.



Die Temperatur steigt am 24. und 25. allmählich wieder an, worauf am 26. wieder eine Seruminjektion gemacht wird. Nach einer vorüber-



Kurve III.

gehenden, weiteren Erhöhung der Temperatur kommt dieselbe wieder zur Norm zurück.

In diesem Falle wurde die Temperatur stündlich nach der Seruminjektion gemessen. Man sieht, daß nach beiden Injektionen in den drei ersten Stunden die Temperatur noch weiter stieg, um dann plötzlich tief zu fallen. Nach der ersten Injektion bleibt jedoch die Temperatur nicht lange normal, aber nach der zweiten Injektion ist die Entfieberung definitiv, das Erysipel blaßt schnell wieder ab, die Drüsen gehen zurück und die hämorrhagische Nephritis ist in wenigen Tagen ausgeheilt.

Noch interessanter hinsichtlich der Wirkung ist die folgende Beobachtung.



Erysipelas Faciei. — Serumbehandlung.

(Beobachtung von Prof. Tavel.)

L. G. 17 Jahre alt, 5. Oktober 1903.

Pat. leidet an einem chronischen Ekzem der Nasenschleimhaut mit Hypertrophie der unteren Muschel.

Seit 8 Tagen hat Pat. Kopfweh und keinen Appetit.

Status: Das Gesicht ist stark geschwollen und gerötet, die Kopfhaut ist druckempfindlich.

Diagnose: Erysipel. — Es werden Seruminjektionen gemacht.

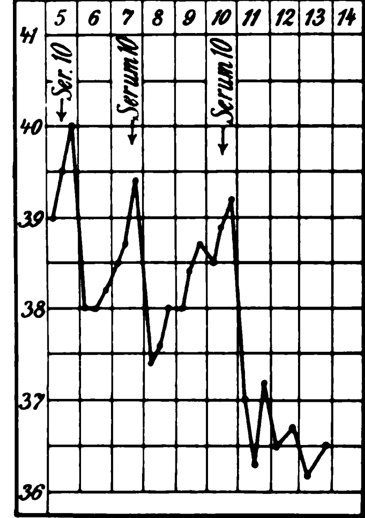
Am 6. abends ist die Temperatur 38°, steigt aber

am 7. wieder bis 39,4°, worauf eine zweite Seruminjektion gemacht wird.

Am 8. abends ist sie 37,4°, steigt aber bis zum 10. abends ganz allmählich auf 39,2°. — Das Erysipel ist nicht viel weiter fortgeschritten, an der Stirn und an der rechten Ohrmuschel haben sich aber Blasen gebildet; die Kopfhaut ist noch stark druckempfindlich.

Am 10. wird die dritte Seruminjektion gemacht; die Temperatur fällt bis auf 37° und steigt nicht wieder.

Am 12. hat Pat. schon guten Appetit, das Erysipel ist abgeblaßt.



Kurve IV.

Nach jeder Injektion fällt die Temperatur sofort stark, das erstemal nur bis 38°, das zweitemal nach einem langsamen Anstieg bis auf 37,4° und das drittemal nach dreitägigem langsamen, aber stetigem Steigen auf 36,3° herunter, um nicht wieder in die Höhe zu gehen.

Diese unsere Beobachtungen stehen nicht vereinzelt da, und der folgende von Dr. Faessler in Romanshorn erwähnte Fall zeigt, daß die Wirkung des Serums früh angewendet bei Erysipelen eine vorzügliche ist.

Auch Prof. Kocher hat ähnliche Beobachtungen gemacht.

Erysipel mit hohem Fieber. — Serumbehandlung. — Abfall und Fieberstillstand.

Bei einem akuten Wunderysipel mit 41° Temperatur hatten die Antistreptokokkenserum-Injektionen glänzenden Erfolg. — Abfall des Fiebers zur Norm, Stillstand der Ausdehnung.

Mehrere ähnliche Fälle haben wir schon in unserer früheren Arbeit angeführt, und wir möchten speziell betonen, daß chronische, resp. rezidivierende Fälle von Erysipel, die so häufig von Elephantiasis begleitet sind, durch zeitweise ausgeführte Injektionen völlig geheilt werden können, was der Fall XX dieser erwähnten Arbeit illustriert.

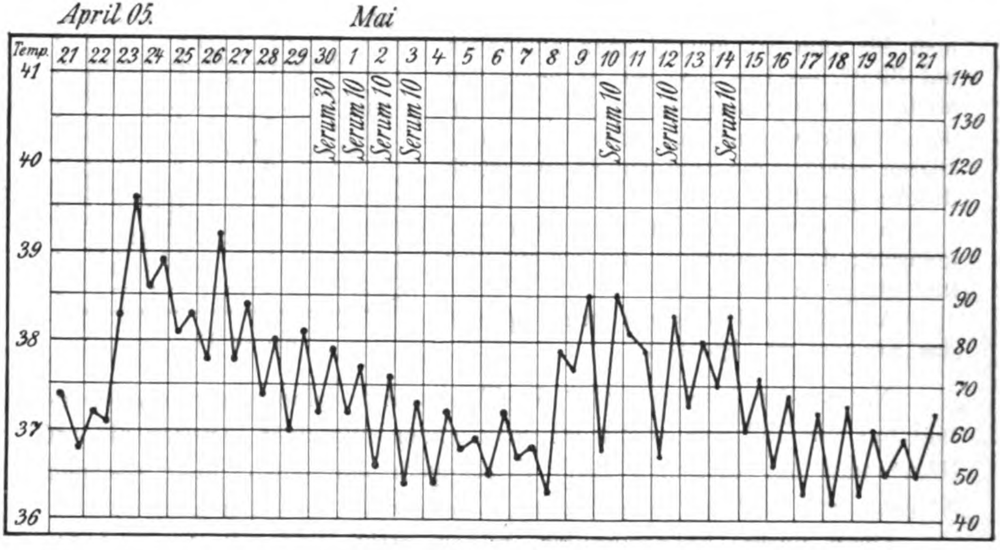
Nicht nur bei Erysipelen, sondern auch bei den zwei folgenden Fällen von Arthritiden zeigt das Auftreten von Rezidiven, die auch mit dem Serum coupiert werden, die heilende Wirkung des Serums.

Arthritis sacro-iliaca streptomycotica nach Geburt. — Serum.

(Beobachtung von Dr. Dick und Prof. Tavel.)

Frau B., 22 Jahre alt, 29. April 1905.

Pat. fiel vor 2 Jahren beim Schlitteln auf das Gesäß, nachher hatte sie einige Schmerzen im Becken. — Pat. macht eine Geburt durch, die am 19. April abends beginnt und am 21. morgens 2 Uhr mit der Zange beendigt wird, ohne daß ein Dammriß entsteht. 14 Tage vor der Geburt hatte sie eine leichte Angina.



Kurve V.

Am 22. befindet sich Pat. noch wohl.

Am 23. hat sie sehr starke Schmerzen im Bereich des Ischiadicus und der Symph. sacro-iliaca. Die Temperatur ist 39,6°, bleibt aber in den nächsten Tagen zwischen 38 und 39°.

Am 25. konstatiert man leichtes Ödem über das linke Ileo-Sakralgelenk, im Abdomen sind keine Schmerzen vorhanden, dagegen wird die Empfindlichkeit in dem genannten Gelenk immer größer.

Konsultation am 29. Pat. ist mager, blaß, hat etwas gelblich gefärbte Konjunktiven, kann keine Bewegungen am Becken machen, die Empfindlichkeit im linken Sacro-Iliacagelenk ist äußerst stark, an den übrigen Organen ist der Befund negativ. — Es werden 30 ccm Serum und dann in den drei weiteren Tagen je 10 ccm eingespritzt, worauf die Temperatur heruntergeht und vom 5.—7. ganz normal bleibt.

Sie steigt aber allmählich wieder herauf bis zu 38,5° und zu gleicher Zeit wird auch die Schmerzhaftigkeit im Becken wieder größer.



Am 10. Mai wird bei der Konsultation ein systolisches Geräusch konstatiert, und wieder alle zwei Tage Serum eingespritzt, worauf die Temperatur wieder sinkt und die Schmerzen sehr schnell abnehmen.

Vom 25. an bleibt die Temperatur normal, die Schmerzen im Becken waren vom 15. an unbedeutend und hatten am 20. vollständig aufgehört, so daß Pat. am 21. aufstehen konnte.

Die Becken-Affektion ging in vollständige Heilung über, ebenso die leichte Endocarditis.

In diesem Fall tritt der Effekt weniger deutlich an der Kurve als an dem subjektiven Befinden der Patientin, an der Abnahme der Schmerzen zu Tage.

Im folgenden Fall wurden die Seruminjektionen zu spät angefangen. Die Wirkung ist deutlich, besonders beim Rezidiv, deren begleitende Schmerzen durch die Injektionen gleich coupiert wurden.

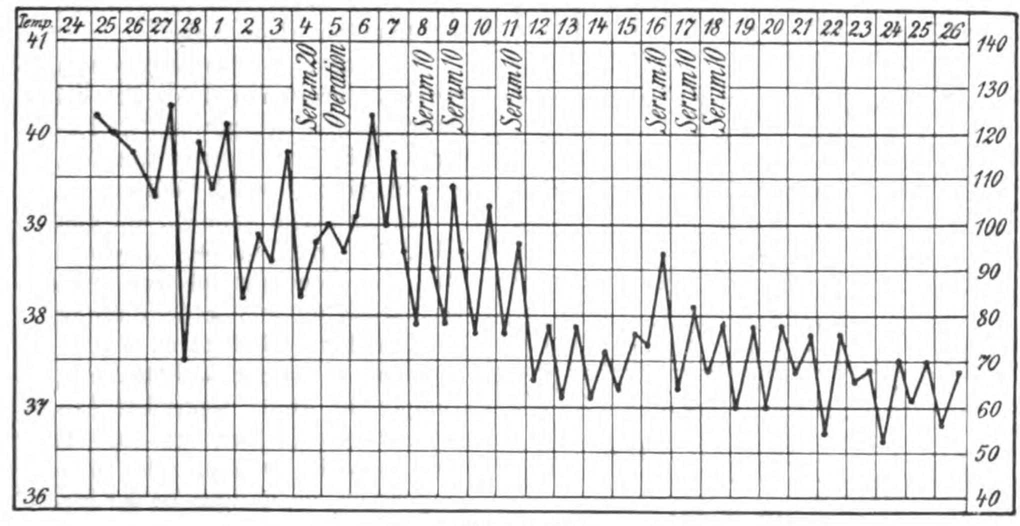
Das rasche Sistieren der Eiterung, die sich schnell und im ganzen Umfang wieder einstellende Funktion, würde man ohne die Serumbehandlung sicher nicht erreicht haben.

Arthritis pedis sin. supp. p. Scarlat.

(Beobachtung von Prof. Stooss und Prof. Tavel.)

E. K., 13 Jahre alt, 4. März 1905.

Pat ist vor 14 Tagen an Scharlach erkrankt, 8 Tage später stellt sich eine Schwellung des linken Fußgelenkes ein, mit vermehrten Schmerzen, zunehmendem Fieber und Verschlechterung des allgemeinen Befindens.



Kurve VI.

Am 4. Konsultation: Es wird eine Punktion des Gelenks vorgenommen. Es entleert sich serös-eitrige, trübe Flüssigkeit, mit vielen Leukozyten und Streptokokken in langen Ketten. Es werden 20 ccm Serum eingespritzt, ohne daß eine merkliche Besserung eintritt.



Am 5. wird, in Narkose mit BILLROTH'scher Mischung, das Gelenk auf beiden Seiten eröffnet; es entleert sich ziemlich viel Eiter, der Verband wird täglich geändert und es werden Seruminjektionen gemacht.

3 Tage, nachdem die Einspritzungen ausgesetzt worden sind, fängt das Fieber wieder an und steigt bis 38,7°, worauf wieder während drei Tagen Injektionen gemacht werden. Die Temperatur bleibt jetzt unter 38°, die Eiterung hört ziemlich schnell auf.

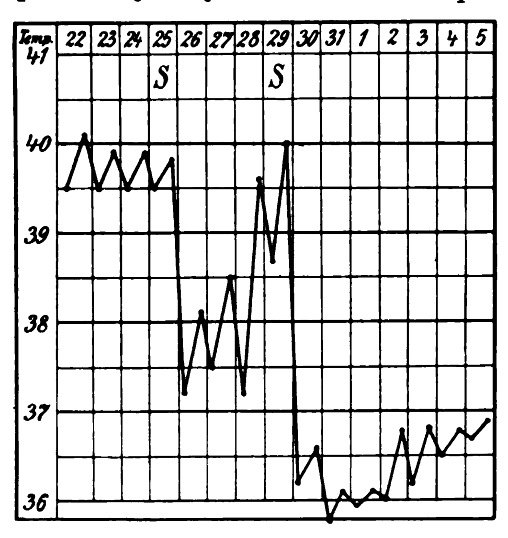
3 Monate später ist die Funktion des Fußes, sowohl was Ausdehnung der Bewegungen wie Trag- und Gehfähigkeit betrifft, tadellos.

Angina streptomycotica. — Nephritis. — Allmähliche Heilung. — Erkältung, Pleuritis, Broncho-Pneumonie, Peritonitis. — Serumbehandlung, schnelle Heilung.

(Beobachtung von Dr. GABATHULER, Sevelen).

Am 15. Februar erkrankte der 22jährige, kräftige, früher stets gesunde Mann an einer fieberhaften Angina, die er selbst mit Na. Cl.-Gurgelung behandelte. Am dritten Tag stellte sich ein Schüttelfrost ein, Schmerzen im Kreuz und in der Blasengegend, bezw. bei der Entleerung des Urins (Nierenbecken-Epithelien und solche der Blase, Leukozyten, viele rote Blutkörperchen, zum Teil in Zylinderform, massenhaft Streptokokken in Reinkultur). Übriger Befund negativ.

Therapie: 5,0 Natr. salic. pro die, später, weil das Salicyl nicht gut vertragen wird, Aspirin in entsprechenden Dosen; es erfolgte langsames Sinken der Temperatur. Der Eiweißgehalt ist kaum mehr nachweisbar, spärliche hyal. Zylinder und Blasen-Epithelien und als Befund vom 10. März werden noch massenhaft Streptokokken gefunden; diese wuchsen auf Bouillon nicht mehr.



Kurve VII.

Ich beschloß aber doch noch etwas abzuwarten und den Pat. bei Bettruhe und der gewohnten Nephritis-Diät zu halten, trotzdem er sich absolut wohl fühlte.

In der Nacht vom 12. auf den 13. März brach in der Nähe des Pat. eine Feuersbrunst aus, Pat. verließ das Bett und bei der Rettung des Mobiliars erkältete er sich.

Am 13. morgens Schüttelfrost, Temperatur 40,3°, septischer Allgemeinzustand. Der Urin enthält mehr Eiweiß, wieder rote Blutkörperchen, im übrigen ist der Befund wie früher.

Im weiteren Verlauf diagnostiziere ich Pleuritis, Broncho-Pneumonie, Peritonitis; das Herz bleibt intakt.

Da die Salicyl-Präparate trotz ganz hoher Dosen nicht wirken, und auch Bäder, Chinin und ähnliches total erfolglos sind, griff ich am 25. März zum Antistreptokokkenserum, da der Pat. den Eindruck eines schwer Sep-



tischen machte. (Weiterer Verlauf siehe Kurve; 3stündliche Temperaturmessungen.)

Pat. fühlte sich am Tag nach der Injektion wie neu geboren. Da sich aber der Zustand wieder verschlimmerte, machte ich am 29. eine zweite Injektion von 10 ccm. Die Temperatur fällt kritisch ab und es erfolgt rasche Heilung. Die geformten Elemente des Urins verschwinden rasch, ebenso der Eiweißgehalt, aber noch am 12. konstatiere ich das Vorhandensein von vielen Streptokokken im Urin, die sich schlecht färben und nicht mehr wachsen, bei vollständigem Wohlbefinden und Arbeitsfähigkeit des Patienten.

Um diese Streptokokken zum Verschwinden zu bringen, gab ich zunächst Salol, später Urotropin, beides mit gleich negativem Erfolg.

Hier wieder ist die Wirkung des Serums eine ganz frappante. Während die Temperatur sich anhaltend zwischen 39,5 und 40,0° hielt, geht sie sofort nach der Seruminjektion auf 37,2 herunter, steigt aber wieder langsam und stetig in den vier folgenden Tagen auf die frühere Höhe von 40°, um auf eine zweite Injektion auf 36,2 zu fallen, um weiterhin normal zu bleiben.

In der folgenden Beobachtung scheint es sich um eine wahre Meningitis gehandelt zu haben, wofür der nach der Heilung anfangs schwankende, spastische Gang spricht.

In zwei anderen Fällen, die auch heftige meningitische Symptome zeigten, bei denen aber eine bakteriologische Diagnose der Infektion nicht vorgenommen worden ist, verschwanden auch die Hirnsymptome und die übrigen schweren Erscheinungen auf Seruminjektionen.

Appendicitis streptomycotica, mit Abszeß in die Blase perforierend. — Pleuro-Pneumonie dextra. — Meningitis. — Serumbehandlung. — Heilung.

(Beobachtung von Dr.

Hans F., 5 Jahre alt, erkrankte am 23. April 1903 an heftigen Bauchschmerzen, und es wird Temperatur 39° und Empfindlichkeit der Blinddarmgegend konstatiert.

In der folgenden Woche bleibt der Zustand ziemlich stationär.

Am 1. Mai ist die Temperatur 39°.

Am 2. klagt Pat. über Stechen auf der rechten Seite.

Am 3. stellen sich rechts Lungenerscheinungen ein, mit 39° Temperatur und 140 Puls.

Vom 4.—7. bleibt die Temperatur gleich.

Am 8. treten Gehirnsymptome auf, Pat. beginnt zu schielen, hat starren Blick, die Pupillen sind weit, reagieren träge. Steifigkeit im Nacken, Knirschen der Zähne.

Am 9. reagiert Pat. kaum, wenn man ihn ruft, verweigert die Nahrung, schreit auf, schlägt um sich, führt mit den Armen und Beinen ungeordnete Bewegungen aus. Nystagmus horizontal, Opistothonus.

Vom 10.—16. stetige Zunahme der Gehirnsymptome, Pat. ist bewußtlos, schreit aber bei jeder Berührung grell auf, schlägt sich am Bett-



rand die Hände wund und führt beständig heftige Bewegungen aus. Stuhl und Urin gehen unfreiwillig ab, die Ernährung geschieht per Clysma, ebenso die Einverleibung von größeren Dosen Kalii bromati. — Täglich 2 bis 3 Senfbäder, am 16. wegen zu großer Unruhe werden zwei Morphiuminjektionen gemacht.

Am 16. Konsultation mit Dr. Bruggisser: Es wird eine schwere Streptokokken-Infektion vom Appendix ausgehend diagnostiziert, mit rechtsseitiger Pleuro-Pneumonie und Meningitis. Es wird beschlossen, einen Versuch mit dem Tavel'schen Streptokokkenserum zu wagen.

Am 17. gegen Mittag wurde die erste Injektion am rechten Oberschenkel gemacht, am Abend die zweite. Das Fieber, das stets 39° war, fällt auf 38°, die Pupillen fangen an, schwach zu reagieren.

Am 18. morgens wird wieder eine Injektion gemacht; Pat. schreit dabei auf, fühlt also offenbar den Schmerz. Temperatur 38°.

Am 19. morgens bei der Injektion macht Pat Abwehrbewegungen; die bisher dick belegte, trockene Zunge fängt an, sich zu reinigen. Patient schluckt einen Löffel Milch.

Am 20. wird wieder eine Injektion gemacht. Das Sensorium wird freier, Pat. beginnt Nahrung aufzunehmen, die Lungenerscheinungen gehen zurück. — Da die Besserung anhält, werden keine Injektionen mehr gemacht. Die Temperatur geht langsam zur Norm zurück, Pat. läßt jetzt willkürlich Stuhl und Urin.

Am 23. erscheint plötzlich der bisher normale Urin blutig, fast schwarz, der Eiweiß- entspricht dem Blutgehalt.

Mikroskopisch findet man ganz massenhaft Streptokokken, so daß sie fast als Reinkulturen imponieren; die Leukozyten sind spärlich vertreten.

Am 24. sind weniger Kokken und mehr Leukozyten vorhanden, der Urin ist heller, es besteht aber immer noch Nackenstarre leichtern Grades.

Am 26. ist der Urin wieder normal, um es in der Folge zu bleiben.

Allmählich verschwinden sämtliche Symptome, zuletzt auch der anfangs schwankende, spastische Gang. Anfangs August ist der Knabe wieder völlig hergestellt.

Es handelt sich offenbar um die Perforation eines Streptokokkenabszesses in die Blase.

In den zwei folgenden Fällen von Lungenstreptomykosen wirkte das Serum auch ganz eklatant, und der praktische Arzt sollte daran denken, daß viele der Fälle, die als Tuberkulose gedeutet werden, nur Streptomykosen sind. Wir haben auch nicht selten ähnliche klinische Bilder durch Diphtheriebazillen bedingt gesehen, deshalb ist die bakteriologische Untersuchung des Sputum in jedem verdächtigen Fall von großer Wichtigkeit.

Chronische Streptokokken-Bronchitis mit akuten Exacerbationen. — Seruminjektionen. — Verschwinden des Fiebers.

(Beobachtungen von Dr. Faessler, Romanshorn.)

Bei einem Herrn, der seit bald 5 Jahren zeitweise an heftigen Schüttelfrösten leidet, stark eitrig-schleimigen Auswurf besitzt und sehr abgemagert



ist, sind im Sputum niemals Tuberkelbazillen, wohl aber reichliche Reinkulturen von Streptokokken gefunden worden.

Seitdem ich nun von Zeit zu Zeit das Antistreptokokkenserum verwende, sind das Fieber und die sehr heftigen Schüttelfröste vollständig ausgeblieben.

Pneumonia Streptomycotica.

(Beobachtung von Prof. Tavel und Dr. Schwarzenbach).

Mme. G. B., 24 Jahre alt, 22. April 1906.

Pat. hat seit einigen Tagen Influenza, aber ohne Fieber.

Am 16. April fühlte sie sich schlecht, hatte hohe Temperatur.

Am 17. 39,5° Temperatur. Auf kalte Wickel, Ichthyol, Koffein, Aspirin geht sie etwas herunter, aber der Puls ist am 18. 120. Es werden Kampfer-Äther-Injektionen gemacht, worauf die Temperatur wieder steigt und der Puls heruntergeht.

Am 20. Serum-Injektion, da im Auswurf viele Streptokokken zu finden sind. Schon am Abend fühlte Pat. Erleichterung, hat weniger Auswurf und weniger Blut darin, die Schmerzen in der Brust werden auch geringer.

Am 21. ist Pat. wohl, höchste Temperatur 37,1°.

Am 22. hat sie wieder etwas Temperaturerhöhung, die Lunge ist von der Mitte der Skapula ab gedämpft, Bronchialatem, Basis stark gedämpft, krepitierendes Rasselgeräusch, Herz normal. — Es werden wieder 4 Tuben Serum in drei Tagen eingespritzt, worauf sie fieberlos wird; es tritt aber nach wenigen Tagen eine ausgedehnte Urticaria mit Rheumatismus auf und etwas Temperatursteigerung.

Eine Woche später findet man wieder eine Dämpfung mit blutigem Auswurf, aber ohne Fieber. Pat. will kein Serum mehr, heilt etwas langsam von ihrem Rezidiv.

Die Wirkung des Serums bei Puerperalfieber ist immer noch ein strittiger Punkt, und es behaupten viele Ärzte, daß es nicht viel nützt.

Es mag für einzelne ganz schwere Fälle stimmen oder wenn der Arzt, statt gleich das Serum anzuwenden, wartet, bis der Fall ein recht schwerer geworden ist.

Abortus. — Manuelle Extraktion des Fötus und der Plazenta. — Perakute Infektion. — Serumbehandlung. — Heilung.

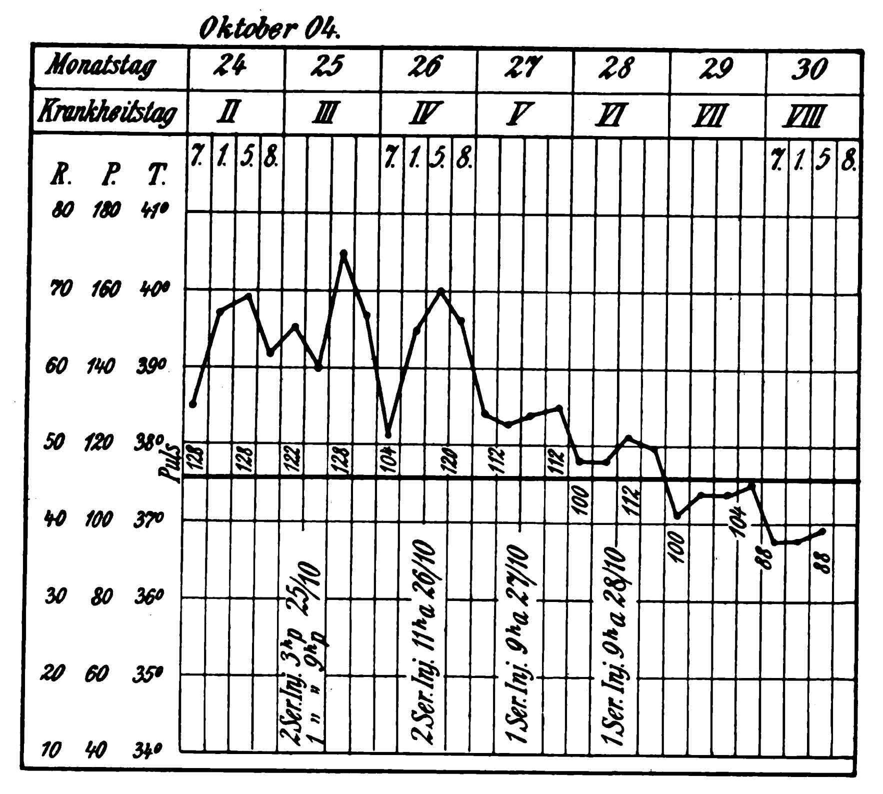
(Beobachtung von Dr. Droz, Le Locle.)

Es handelt sich um eine Frau, die einen Abortus mit adherenter Plazenta gehabt hat, von Schüttelfrösten begleitet. Dr. Droz mußte eine Auskratzung vornehmen, nachdem er schon eine manuelle Extraktion des Fötus und der Plazenta gemacht hatte.

Trotz aller Vorsichtsmaßregeln entwickelte sich eine perakute Septikämie. Seit dem 9. November wurden drei Dosen Serum am ersten Tag und dann an jedem folgenden Tag zwei Dosen eingespritzt. Pat. hatte trotz Serum noch 3—4 heftige Fröste von 1—1½ stündiger Dauer; das Fieber stieg bis 41°.

Dr. Droz schreibt entschieden die Heilung dieses schweren Falles den Seruminjektionen zu.





Kurve VIII.

Puerperalfieber, reine Form von Septikämie. — Serumbehandlung, allgemeiner Temperaturabfall, ohne jede andere Behandlung.

(Beobachtung von Dr. WILLE, Zweisimmen.)

Dr. WILLE setzt hinzu, daß er überzeugt ist, daß das Serum hier glänzend gewirkt habe.

Puerperale Infektionen. — Serumbehandlung.

(Beobachtungen von Dr. HUGUENIN, Ponts-de-Martel.)

Erster Fall. 13. Juli 1903. Puerperalinfektion 10 Tage nach einer Geburt. Temperatur zwischen 39—40°, aber ohne Fröste und Erbrechen. Schon nach zwei Seruminjektionen ging die Temperatur sehr rapid herunter, nach der dritten vollkommene Apyrexie.

Zweiter Fall. 31. Mai 1903. Puerperalfieber infolge eines Abortus, gefolgt von außerordentlich heftigen Frösten, Temperatur 40—41°, Erbrechen und Diarrhoe.

Am ersten Tag wurden zwei Dosen, am zweiten eine Dosis und am dritten drei Dosen gegeben, worauf die Temperatur auf 38,8 und 38,5° herunterging, um nach wenigen Tagen wieder ganz normal zu werden.

14 Tage später Urticaria mit rheumatischen Schmerzen an verschiedenen Gelenken, kein Eiweiß im Urin.



Septischer Abortus. — Puerperalinfektion. — Serumbehandlung. — Heilung.

(Beobachtung von Dr. BRUNNER, Sempach.)

Septischer Abortus bei einer jungen Frau am 12. November. Blutung, Temperatur 39,8°, Puls zwischen 120 und 130.

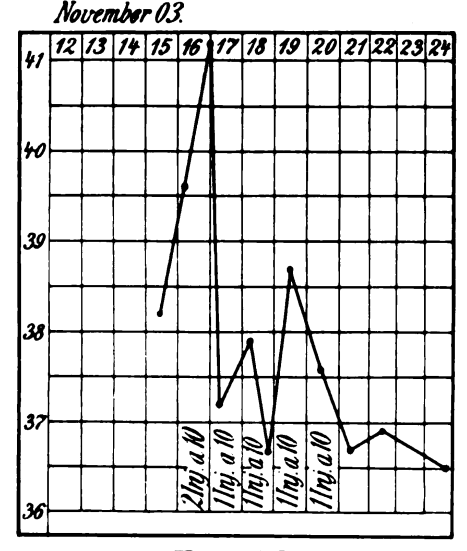
Am 13. November wird der Cervix dilatiert und der stinkende Fötus ausgeräumt; zersetzte, stinkende Blut-Koagula, Uterus-Ausspülung.

Am 14. Brechreiz, Abdomen aber nicht aufgetrieben.

Am 15. ist das Allgemeinbefinden schlechter, Puls 120—130 aussetzend.

Am 16. ist die Temperatur auf 39,6° gestiegen, der Puls ist 130 bis 135. Es wird noch am Vormittag eine Seruminjektion gemacht; am Abend Schüttelfrost, Temperatur 41,3°, Puls aussetzend, 120—130; zweite Seruminjektion.

Nach vier Injektionen an den vier folgenden Tagen ging die Temperatur vollständig zurück zur Norm, die Frau heilte ohne weitere Komplikation als ein kleines Erythem an der Injektionsstelle.



Kurve IX.

Schwere Puerperalinfektion.

(Beobachtung von Dr. DESCHWANDEN, Kerns.)

28. November 1903. Am vierten Tag nach einer spontanen Geburt heftiger Schüttelfrost, Temperatur 40,2°, Puls 130, Para- und Perimetrium druckempfindlich.

29. Injektion von 10 ccm Serum, worauf innerhalb 12 Stunden die Temperatur auf 38,7° heruntergeht.

Am 30. steigt die Temperatur wieder.

Am 1. Dezember werden 20 ccm frischen Serums eingespritzt.

Am 2. ist die Temperatur 39,5°.

Am 3. 40,2°, dagegen ist das Abdomen schon jetzt nirgends mehr druckempfindlich.

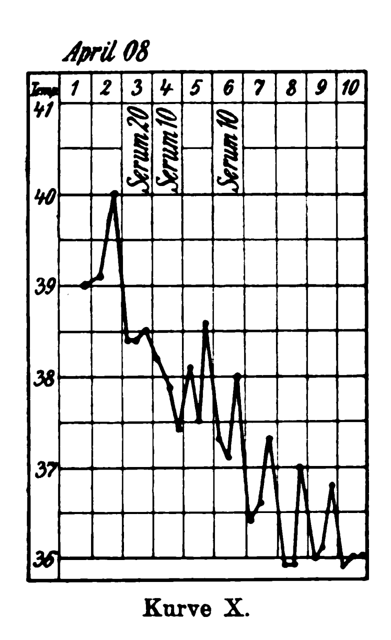
Am 4. ist die Temperatur 38,1°, Abdomen vollständig normal, Puls gut, allgemeines Befinden gut.

Die Wirkung war nach Dr. DESCHWANDEN's Ansicht eine ganz eklatante.

Puerperale Allgemeininfektion. — Serumbehandlung. — Heilung.

(Beobachtung von Dr. DICK.)

Frau S., 21 Jahre alt, seit Januar 1908 verheiratet, regelmäßig menstruiert, letzte Menses Mitte Februar.



Kurve X.

Status: 1. April 1908. Blutung seit 4 Tagen, seit 2 Tagen stinkender Ausfluß. Cervix tonnenförmig erweitert durch ein abgestorbenes Ei, das in Fäulnis übergegangen ist. Morgens 11 Uhr Entfernung des Eies mit der Kurette. Ausspülung des Uterus mit Lysol.

2. April übelriechender Ausfluß. — Serumbehandlung.

9. April handtellergroßes Serumexanthem um alle drei Injektionsstellen.

Während der ganzen Erkrankung war der innere Befund negativ, keine Peri- oder Parametritis.

1.

2.

3.



E. Matz gez. Verlag von **Gustav Fischer** in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



4.

5.

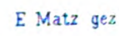
6.

E. Matz gez. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



1.

2.



E Matz gez

Verlag von **Gustav Fischer** in Jena.

Lith Anst v. Johannes Arndt, Jena.

Arbeiten

aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

und den

wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impf-Instituts

herausgegeben von

Dr. W. Kolle

o. Professor der Hygiene und Bakteriologie an der Universität Bern.

Zweites Heft.

Mit 3 Tafeln und 1 Abbildung im Text.



Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1908.

Weimar. — Druck von R. Wagner Sohn.



[Aus den wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impf-Instituts in Bern. Wissenschaftliche Leitung: Prof. KOLLE und Prof. TAVEL.]

Neue Untersuchungen zur Wertbestimmung des Meningokokken-Serums.

Von Dr. KRUMBEIN, technischer Leiter des Instituts und Dr. DIEHL, Assistent des Instituts.

Das Streben, ein antitoxisches Meningokokkenserum zu gewinnen, und den Mängeln der Prüfungsart dieses Serums im Tierversuch, die von JOCHMANN und RUPPEL bezüglich der antiinfektiösen Wirkung an Mäusen und Meerschweinchen ausgeführt wurde, abzuhelfen, hat KRAUS und DOERR veranlaßt, eine Reihe von Experimenten zu unternehmen, deren Veröffentlichung im ersten Heft der Wiener klinischen Wochenschrift 1908 erschien. Nachdem auch diese Autoren festgelegt hatten, daß die Tierpathogenität der Meningokokken, wie sie KUTSCHER in seinem umfassenden Referat im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen geschildert hatte und die Inkonstanz der Virulenz dieser Kokken einen sichern Prüfungsmodus nicht zulassen, wandten sie sich der Frage zu: Lassen sich aus Meningokokken echte Toxine gewinnen, d. h. Gifte von einer gewissen Konstanz, denen immunisatorische Eigenschaften zukommen und die die Grundlage zu einer exakten Serumprüfung abgeben.

KRAUS und DOERR sind nun so vorgegangen, daß sie analog der Darstellung der Aggressine, die Extraktionsflüssigkeit von Agarkulturen auf ihre Giftigkeit hin untersuchten. Sie fanden, daß diese auf junge Meerschweinchen giftig wirke, weniger auf Kaninchen und Mäuse. Der Darstellungsmodus war folgender: 24—48stündige Agarflächen (deren Größenangabe leider fehlt, was zur Kontrolle derartiger exakter Versuche unbedingt der Fall sein sollte) mit Meningokokkenkulturen bewachsen, werden mit 10 ccm Aq. dest abgeschwemmt, mit Toluol versetzt und während 24 Stunden stehen gelassen. Die abgetöteten Kulturemulsionen werden durch kurzes Stehenlassen an der Luft bei 37° vom Toluol befreit. Bessere Resultate ergaben sich bei Ersatz der Aq. dest.



durch ein Zehntel Normal-Sodalösung. Die so gewonnene Extraktionsflüssigkeit ergab nun eine ausgesprochene giftige Wirkung bei Meerschweinchen in 18—24 Stunden nach intraperitonealen Gaben von 0.5 bis 3 ccm mit einem Sektionsbild: Exsudative, Peritonitis, Hyperämie der Darmserosa und Toxinhyperaemie der Nebenniere und zwar dies letztere mit einer ziemlichen Konstanz.

Bei unseren seit mehr als 2 Jahren im Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten auf Veranlassung von Herrn Prof. Kolle durchgeführten Studien über Wertbestimmung des Meningokokkenserums haben wir uns auch mit einer Prüfung der Angaben von Kraus und Doerr befaßt und zunächst einmal genau festgelegt, was die Methode der Giftdarstellung überhaupt leistet.

Zur Darstellung des Extraktes bedienten wir uns als Wachstumsmedium des 1 proz. Chapoteauagars, der in große, flache, viereckige Flaschen von 20×10 ccm besähbarer Oberfläche eingefüllt und mit Meningokokkenbouillonkultur geimpft, 24 Stunden bei 37° bebrütet wurde. Sodann erfolgte nach Herausnahme der Flaschen und mikroskopischer Kontrolluntersuchung die Abschwemmung der Kulturmasse mit je 10 ccm sterilem destilliertem Wasser pro Flasche. Die so gewonnene Flüssigkeit wurde dann in sterile Gläser gebracht, mit Toluol überschichtet, mehrere Male am Tage durchgeschüttelt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur, mit Gummistöpsel verschlossen, stehen gelassen. In den so behandelten Flaschen hatte sich je nach der Verschiedenheit der Stämme nach dieser Zeit ein stärkerer oder geringerer Bodensatz gebildet, über dem eine mehr oder weniger klare gelbliche Flüssigkeit stand. Diese Flüssigkeit wurde zunächst unter allen Kautelen der Sterilität mit Pippetten abgehoben und klar zentrifugiert, die klare Flüssigkeit wurde dann wieder abgenommen, mehrmals mit Toluol versetzt, durchgeschüttelt und im Eisschrank aufbewahrt nach vorgängiger Sterilitätsprüfung. Es wurden zu dieser Darstellung neun verschiedene Meningokokkenstämme, welche wir in entgegenkommender Weise von den Herren Kutscher, von Lingelsheim, M. Neisser, H. Bruns, Hetsch und Ruppel erhielten, verwendet und zwar; Worb, Berlin, Beuthen, Frankfurt I, Frankfurt III, Gelsenkirchen I, Gelsenkirchen 239, Metz K, und Höchst W und mit deren Extrakt Ausprüfungen an Meerschweinchen und Mäusen vorgenommen, die sich sowohl auf die Toxizität der Extrakte bezw. die Dosierung der Gifte, sowie auf die Haltbarkeit bezogen. Zum Vergleich bei diesen Untersuchungen wurde außerdem das beim Zentrifugieren gewonnene Bakteriendepot in Form einer auf das gleiche Volumen der Extraktionsflüssigkeit gebrachten Emulsion herangezogen, damit die eventuell an oder in den Bakterienleibern nach der Extraktion restierenden Stoffe auch in ihrer Wirkung auf den tierischen Organismus



resp. bezüglich ihrer Neutralisationsmöglichkeit durch Serum geprüft würden. Die Herstellung dieser Bakterienemulsion geschah in folgender Weise. Nach Abnahme des Extraktes wurde das Bakteriensediment zweimal mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, um die eventuell anhaftenden Extraktstoffe zu entfernen mit zwischengeschaltetem Zentrifugieren. Durch Zusatz von sterilem destiliertem Wasser wurde nun dieses Sediment auf dasselbe Volumen gebracht, wie sie die Ausgangsflüssigkeit hatte. Es erfolgte hierauf eine Überschichtung mit Toluol und nach wiederholtem Durchschütteln während eines Tages, wurde die so entstandene Bakterienemulsion auf ihre Sterilität untersucht und dann an Meerschweinchen und Mäusen ausgeprüft. Hierzu verwandten wir folgende Stämme: Worb, Beuthen, Berlin, Frankfurt I, Höchst W.

Die Resultate dieser Untersuchungen ergaben zunächst für das Extrakt bei seiner Prüfung an jungen Meerschweinchen eine ziemlich starke Schwankung in der tötlichen Wirkung, insofern die zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Extrakte desselben Stammes tötliche Minimaldosen von 0.5 bis 3.0 ccm für Tiere von 150—180 g aufwiesen. Nach Kraus und Doerr schwankten die Dosen zwischen 0.5—3.0 ccm für Tiere von 100—125 g bei 14 verschiedenen Stämmen. Wir haben von vornherein auf die Heranziehung derartiger Meerschweinchenembryonen zu den Prüfungen verzichtet, da es uns, als praktisch undurchführbar erschien, so kleinen Tieren mit Rücksicht auf das Gesetz der Multipla-Dosen bis zu 10 und eventuell mehr ccm intraperitoneal zu injizieren. Wie diese Schwankungen zustande kommen, ob sie dem mehr oder weniger starken Wachstum oder dem mehr oder weniger gut den Bakterien zusagenden Nährboden und einer dadurch bedingten besseren Entwicklung oder der verschiedenen Resistenz der Tiere, bedingt durch Alter und Gewicht zuzuschreiben sind, konnten wir nicht eruieren, da wir trotz genauer Zeiteinhaltung bezüglich der Bebrütung und trotz quantitativ immer gleichmäßig genauer Verwendung des Extraktmaterials bei genauer Berechnung der Dosis im Verhältnis zum Gewicht des Tieres dennoch ungleichmäßige Resultate bezüglich der Dosierung erhielten. Wahrscheinlich hängt die Giftigkeit der Extrakte mit dem mehr oder minder großen Zerfall der Meningokokken, dessen Bedingungen schwer zu ermitteln sind, zusammen. Die bei diesen Experimenten beobachteten Sektionsbilder waren die gleichen, wie sie oben analog den Angaben von Kraus und Doerr beschrieben worden sind.

Bei den von uns an Mäusen ausgeführten Versuchen konnten wir die geringe Giftigkeit des Extraktes, wie sie Kraus und Doerr angegeben haben, ebenfalls feststellen, fanden aber auch hier Schwankungen in den Dosen für denselben Stamm, was wohl im allgemeinen auch auf die mitgeteilten Gründe zurückzuführen ist.



Ausprüfung der Meningokokkenextrakte an Meerschweinchen.

Stamm	Gewicht	3.0 ccm	2.0 ccm	1.0 ccm	0.5 ccm
Berlin	150—180 g		†	lebt	lebt
Beuthen	150—180 „		† †	lebt †	† lebt
Frankfurt I . . .	150—180 „		† †	†	lebt
„ III . .	150—180 „		†	†	†
Gelsenkirchen I .	150—180 „			lebt	lebt
„ 239.	150—180 „			†	
Höchst W . . .	150—180 „			†	
Metz K	150—180 „			†	

Stamm	Gewicht	Worb 10. II.		Worb 18. II.		Worb 21. III.	Worb 6. IV.
					1 Monat		
3.0 ccm	150—180 g				† 48		
2.0 „	150—180 „	† 24 h		† 24 h	lebt	lebt	† 12 h
1.0 „	150—180 „	† 24 h	† 29 h		„	„	† 48 h
0.5 „	150—180 „	† 48 h	† 24 h	lebt		„	lebt

Stamm Worb. Extrakt vom 20. IV. 1908.

Gewicht der Meerschw. I 150 g	3.0 ccm	2.5	2.25	2.0	1.75	1.5	1.0	0.5
			† † †					

Stamm Worb. Extrakt vom 20. IV. 1908.

Gewicht 150 g	3.0	2.5	2.25	2.0	1.75	1.5	1.0	0.5
„ 200 „		3.0	3.3	2.7	2.3	2.0		0.7
		†	lebt	†	† †	†		lebt

Stamm Worb. Extrakt vom 20. IV. 1908.

Gewicht 150 g	3.0	2.5	2.25	2.0	1.75	1.5	1.0	0.5
„ 220 „			3.3	2.9				
			†	lebt				

Ausprüfung der Meningokokkenextrakte an Mäusen. 15 g.

Beziehungen und Alter des Extraktes	Injektion intrap.	Resultat
Bact. Extract.	0.3 Bact. Extract.	lebt
Stamm Worb vom 10. II.	0.2 „ „	† 14. II.
Ausgeprüft am 13. II.	0.1 „ „	lebt
	0.05 „ „	„
Bact. Extract.	1.0 „ „	„
Stamm Worb vom 4. IV.	0.5 „ „	† 6. IV.
Ausgeprüft am 4. IV.	0.3 „ „	lebt

Beziehung und Alter des Extraktes	Injektion intrap.	Resultat
Bact. Extract.	1.0 Bact. Extract.	†
Stamm Worb vom 4. IV.	1.0 „ „	†
Ausgeprüft am 25. VI.	0.5 „ „	lebt
	0.5 „ „	„
	0.3 „ „	†
	0.3 „ „	lebt
	0.1 „ „	„
	0.1 „ „	†
Bact. Extract.	1.0 „ „	†
Stamm Frankfurt I v. 8. II. 08	1.0 „ „	lebt
Ausgeprüft am 25. VI.	0.5 „ „	†
	0.5 „ „	†
	0.3 „ „	lebt
	0.3 „ „	„
	0.1 „ „	„
	0.1 „ „	„
Bact. Extract.	0.3 „ „	„
Stamm Frankfurt III v. 24. I. 08	0.2 „ „	„
Ausgeprüft am 10. II.	0.1 „ „	„
	0.05 „ „	„
„	1.0 „ „	†
Ausgeprüft am 25. VI.	1.0 „ „	lebt
	0.5 „ „	†
	0.5 „ „	lebt
	0.3 „ „	„
	0.3 „ „	„
	0.1 „ „	†
	0.1 „ „	†

Fassen wir nun die Ergebnisse der mit der oben beschriebenen Bakterienaufschwemmung angestellten zahlreichen Versuche ins Auge, so sehen wir, daß die Experimente mit Meerschweinchen bei einer Dosierung von 1—2 ccm und einem Tiergewicht von 150—180 g in Bezug auf die Ausprüfung der einfach tötlichen Dosis viel konstantere Resultate und glattere Versuchsreihen liefern. Ferner zeigt sich, daß die Meningokokkenemulsion bei der Ausprüfung an Mäusen vollständig glatt verlaufende Reihen bei der Ermittlung der einfach tötlichen Dosen, die sich zwischen 0.1 und 0.5 bewegen, ergeben. Zwar lassen sich auch hier Schwankungen in der Wirkung unter den verschiedenen Stämmen konstatieren, aber stets bleibt die Experimentreihe einheitlich im Gegensatz zu den mit Extrakt gewonnenen Resultaten. Immer von dem Gesichtspunkt der

Ausprüfung der Bakterienemulsion an Meerschweinchen von 150—180 g.

Stamm	3.0 ccm	2.0 ccm	1.0 ccm	0.5 ccm
Worb 3. III. . . .		†	†	lebt
Beuthen 28. III. .		†	†	„
Berlin 31. III. . .		†	lebt	„

Ausprüfung der Bakterienemulsion an Mäusen.

Stamm Worb vom 4. IV.

Datum der Ausprüfung	Injektion intrap.	Resultat
4. IV.	1.0 ccm Bact.-Aufschw. Worb 4. IV.	† 7. IV.
	0.5 " " " " "	† 6. IV.
	0.3 " " " " "	lebt
10. V.	1.0 " " " " "	† 11. V.
	1.0 " " " " "	† 12. V.
	0.5 " " " " "	† 12. V.
	0.5 " " " " "	lebt
	0.3 " " " " "	† 12. V.
	0.3 " " " " "	† 12. V.
16. V.	1.0 " " " " "	† 18. V.
	1.0 " " " " "	† 19. V.
	0.5 " " " " "	† 18. V.
	0.5 " " " " "	† 18. V.
	0.3 " " " " "	† 18. V.
	0.3 " " " " "	† 18. V.
	0.1 " " " " "	† 18. V.
	0.1 " " " " "	† 18. V.
19. V.	0.5 " " " " "	† 21. V.
	0.5 " " " " "	† 21. V.
	0.3 " " " " "	† 22. V.
	0.3 " " " " "	lebt
	0.1 " " " " "	† 20. V.
	0.1 " " " " "	† 20. V.

Ausprüfung der Bakterienemulsion an Mäusen.

Stamm Frankfurt I vom 24. II. 08.

Datum der Ausprüfung	Injektion intrap.	Resultat
26. II. 08	0.5 ccm Bact.-Aufschw. Frkf. I 24. II. 08	† 27. II.
	0.3 " " " " "	† 29. II.
	0.1 " " " " "	lebt
4. III. 08	0.5 " " " " "	† 5. III.
	0.3 " " " " "	† 5. III.
30. IV. 08	1.0 " " " " "	†
	1.0 " " " " "	†
	0.5 " " " " "	†
	0.5 " " " " "	lebt
	0.3 " " " " "	†
	0.3 " " " " "	†
	0.1 " " " " "	†
	0.1 " " " " "	lebt
4. V. 08	0.3 " " " " "	†
	0.3 " " " " "	†
	0.1 " " " " "	lebt
	0.1 " " " " "	"
	0.05 " " " " "	"
	0.05 " " " " "	"



Ausprüfung der Bakterienemulsion an Mäusen.

Stamm Höchst W. 6. IV. 08.

Datum der Ausprüfung	Injektion intrap.	Resultat
6. V.	0.3 Bact. Aufschw. Höchst W.	lebt
	0.3 " " "	"
	0.1 " " "	"
	0.1 " " "	"
	0.05 " " "	"
	0.05 " " "	"
7. V.	1.0 " " "	"
	1.0 " " "	"
	0.5 " " "	"
	0.5 " " "	"
	0.4 " " "	"
	0.4 " " "	"

Verwendbarkeit der Giftstoffe für eine Serumprüfung ausgehend, wurden auch hier Haltbarkeitsversuche angestellt, die im Gegensatz zum Extrakt das überraschende Resultat der Haltbarkeit die Giftwirkung der Emulsion bis zu 3 Monaten ergaben und zwar speziell für Mäuse, während das in gleicher Weise aufbewahrte Extrakt bereits nach 4 Wochen eine merkliche Abschwächung aufwies. Siehe Tabellen.

Nach Festlegung dieser Tatsachen wendeten wir uns den eigentlichen Serumprüfungen zu und zwar zunächst den Versuchen mit Extrakten an Meerschweinchen, indem wir das Gesetz der Multipla in Rücksicht zogen und zwar mit dem nicht sehr großen Multiplikator der tötlichen Dosis von 4—8. Zur Prüfung verwendeten wir verschiedene Meningokokkenstämme gegenüber einem Serum und verschiedene Sera (Höchst, Merck, Bern) gegenüber einem Stamm. Als Kontrolle diente Normalserum resp. Streptokokkenserum; außerdem schalteten wir neben den Mischungsversuchen noch Präventivversuche ein, die von Kraus und Doerr in ihrer Arbeit als die beste Versuchsanordnung zur Wertigkeitsprüfung des Meningokokkenserums empfohlen worden waren. Die Injektion erfolgte stets intraperitoneal und es wurde bei den Mischungsversuchen (Serum + Extrakt resp. + Bakterienaufschwemmung) eine Mischungsdauer von einer halben Stunde vor der Einspritzung innegehalten. Das Fazit dieser mit dem Extrakt und Meningokokkenserum angestellten Versuche war nun ein so ungleichmäßiges, daß wir diese Versuche als durchaus illusorisch sehr bald einstellten. Mäuse wurden hier natürlich nicht verwendet, da sie sich, wie schon oben bemerkt, dem Extrakt gegenüber zu restistent verhielten.



Serum-Mischungsversuch.

Serum und Extrakt $^1/_2$ h in Kontakt und dann intrap. injiziert.

Serum			Extrakt		tötl. Dosis
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08.			Extrakt		tötl. Dosis
" " " "	1.0 ccm	4 ccm	**Beuthen**		1—0.5 ccm
" " " "	0.5 "	"	"	†	s. Liste
" " " "	0.25 "	"	"	†	
" " " "	0.1 "	"	"	†	
Normal-Pferdeserum	2.0 "	"	"	†	
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08.	1.0 "	2.5 ccm	"	lebt	
" " " "	0.5 "	"	"	†	
" " " "	0.25 "	"	"	†	
" " " "	0.1 "	"	"	†	
Normal-Pferdeserum	2.0 "	"	"	lebt	
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08	1.0 "	2.0 ccm	"	lebt	
" " " "	0.5 "	"	"	lebt	
Normal-Pferdeserum	2.0 "	"	"	lebt	

Serum-Mischungsversuch.

Serum					
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08.			Extrakt	**Berlin**	
" " " "	1.0 ccm	4 ccm	"	"	lebt
" " " "	0.5 "	"	"	"	lebt
" " " "	0.25 "	"	"	"	lebt
" " " "	0.1 "	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum	2.0 "	"	"	"	†
" "	1.0 "	"	"	"	lebt

Serum					
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08.			Extrakt	**Frankfurt III**	
" " " "	1.0 ccm	2 ccm	"	"	†
" " " "	0.5 "	"	"	"	†
" " " "	0.25 "	"	"	"	†
" " " "	0.1 "	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum	3.0 "	"	"	"	†

Serum					
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08.			Extrakt	**Frankfurt I**	
" " " "	1.0 ccm	3.5 ccm	"	"	lebt
" " " "	0.5 "	"	"	"	†
" " " "	0.25 "	"	"	"	†
" " " "	0.1 "	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum	2.0 "	"	"	"	lebt

Serum-Mischungsversuch.

Extrakt Worb 10. II. 08.

Serum						
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08.			Extrakt	Worb	10. II.	
" " " "	0.5 ccm	**4 ccm**	"	"	"	†
" " " "	0.25 "	"	"	"	"	†
" " " "	0.1 "	"	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum	1.0 "	"	"	"	"	†
"	0.5 "	"	"	"	"	†

Serum						
Meningokokken-Serum Bern 22. I. 08		**3 ccm**	Extrakt	Worb	10. II.	
" " " "	2.0 ccm	"	"	"	"	†
" " " "	1.0 "	"	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum	2.0 "	"	"	"	"	†



Meningokokkenserum	Bern	22. I. 0.8			2 ccm	Extrakt	Worb	10. II.	
"	"	"	"	2.0 ccm	"	"	"	"	lebt
"	"	"	"	1.0 "	"	"	"	"	†
"	"	"	"	0.5 "	"	"	"	"	lebt
Normal Pferdeserum				3.0 "	"	"	"	"	†

Meningokokken-Serum	Bern	22. I. 08.			2 ccm	Extrakt	Worb	10. II.	
"	"	"	"	1.0 ccm	"	"	"	"	lebt
"	"	"	"	0.5 "	"	"	"	"	lebt
"	"	"	"	0.25 "	"	"	"	"	lebt
"	"	"	"	0.1 "	"	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum				3.0 "	"	"	"	"	†

Serum-Mischungsversuch.

Serum Bern, Höchst und E. Merck.

Meningokokken-Serum	**Bern**	22. I. 08.							
"	"	"	"	1.0 ccm	4 ccm	Extrakt	Worb	6. IV.	†
"	"	"	"	0.5 "	"	"	"		†
"	"	"	"	0.25 "	"	"	"		†
"	"	"	"	0.1 "	"	"	"		†
"	"	"	"	1.5 "	"	"	"		†
"	"	"	"	2.0 "	"	"	"		†
"	"	"	"	2.5 "	"	"	"		lebt
Normal-Pferdeserum				2.5 "	"	"	"		†
"	"			1.0 "	"	"	"		†
"	"			0.5 "	"	"	"		†

Meningokokken-Serum	E. Merck							
"	"	"	1.5 ccm	4 ccm	Extrakt	Worb	6. IV.	lebt
"	"	"	2.0 "	"	"	"		lebt
"	"	"	2.5 "	"	"	"		lebt

Meningokokken-Serum	Höchst			4 ccm	Extrakt	Worb	
"	"	"	1.5 ccm	"	"	"	lebt
"	"	"	2.0 "	"	"	"	†
"	"	"	2.5 "	"	"	"	lebt

Serum-Mischungsversuch.

Extrakt Worb vom 20. IV. 08.

Meningokokken-Serum	Bern	24. IV. 08				Extrakt	Worb	20. IV.	
"	"	"	"	1.0 ccm	3 ccm	"	"	"	†
"	"	"	"	0.5 "	"	"	"	"	†
"	"	"	"	0.25 "	"	"	"	"	†
"	"	"	"	0.1 "	"	"	"	"	†

Meningokokken-Serum	E. Merck	14. IV. 08.				Extrakt	Worb	20. IV.	
"	"	"	"	1.0 ccm	3 ccm	"	"	"	lebt
"	"	"	"	0.5 "	"	"	"	"	†
"	"	"	"	0.25 "	"	"	"	"	†
"	"	"	"	0.1 "	"	"	"	"	lebt

Meningokokken-Serum	Höchst	1.0 ccm	3 ccm	Extrakt	Worb	20. IV.	†
"	"	0.5 "	"	"	"	"	†
"	"	0.25 "	"	"	"	"	lebt
"	"	0.1 "	"	"	"	"	†
Normales Pferdeserum		2.5 "	"	"	"	"	†
"	"	2.5 "	"	"	"	"	†

Serum-Mischungsversuch

Streptokokken-Serum Extrakt Worb 6. IV.

Streptokokken-Serum 5. II. 08.		3 ccm Extrakt Worb vom 6. IV.	
" " "	1.0 ccm	" " " " "	†
" " "	0.5 "	" " " " "	†
" " "	0.25 "	" " " " "	†
" " "	0.1 "	" " " " "	†
Normal-Pferdeserum "	2.0 "	" " " " "	†

Bezüglich der von uns ebenfalls angestellten sogenannten Präventivversuche, bei welchen also das Serum vor der Injektion des Giftes gegeben wurde, ist zu erwähnen, daß wir damit gar keine Resultate hatten, da hier die Tiere mit den höchsten Dosen starben, und die mit den kleinsten Dosen am Leben blieben, bei gleichem Gewicht der Tiere und gleicher Dosierung des Extraktes.

Präventiv-Serum-Versuch.

Serum 7 h vorher subkutan, dann 3 ccm Extrakt Worb 20. IV. intrap.

Meningokokken-Serum Bern vom 24. IV. 08.		3 ccm Extrakt Worb 20. IV.	
" " " " "	1.0 ccm	" " " "	†
" " " " "	0.5 "	" " " "	lebt
" " " " "	0.3 "	" " " "	"
" " " " "	0.1 "	" " " "	"
" " " " "	0.05 "	" " " "	"
Meningokokken-Serum E. Merck 14. IV. 08.			
" " " "	1.0 "	" " " "	†
" " " "	0.5 "	" " " "	†
" " " "	0.3 "	" " " "	†
" " " "	0.1 "	" " " "	lebt
" " " "	0.05 "	" " " "	"
Normal-Pferdeserum 20. IV. 08.			
" " "	2.0 "	" " " "	†
" " "	2.0 "	" " " "	†
" " "	1.0 "	" " " "	†

Wir wandten uns sodann der Serumprüfung vermittelst der von uns hergestellten Bakterienaufschwemmung zu, und zwar wurden diese Versuche an jungen Meerschweinchen und Mäusen nur als Mischungsversuche vorgenommen mit Seren verschiedener Provenienz: Höchst, E. Merck, Bern, und Meningokokken-Aufschwemmungen, die mit verschiedenen Stämmen gewonnen waren. Zu den Meerschweinchen-Versuchen ist zu bemerken, daß es nicht gelingt, einwandfreie Reihen, selbst bei niedrigem Multiplikator der einfachen tötlichen Dosis zu gewinnen, und daß auch hier bei den Kontrollproben das Normalserum wiederholt Wirkungen zeigte.



Serum-Mischungsversuch. Meerschweinchen.

Bakterienaufschwemmung Worb 3. III.

Serum			Menge	Bakterienaufschw.		Ergebnis
Meningokokken-Serum	Bern		1.0 ccm	3.5 ccm	Bakterienaufschw.	lebt
"	"	"	0.5 "	"	"	"
"	"	"	0.25 "	"	"	"
"	"	"	0.1 "	"	"	†
Normal-Pferdeserum			2.0 "	"	"	†

Serum			Menge	Bakterienaufschw.			Ergebnis
Meningokokken-Serum	Bern		1.0 ccm	4.5 ccm	Bakterienaufschw.	Berlin	†
"	"	"	0.5 "	"	"	"	lebt
"	"	"	0.25 "	"	"	"	†
"	"	"	0.1 "	"	"	"	†
"	"	"	1.0 "	"	"	"	†

Serum			Menge	Bakterienaufschw.			Ergebnis
Meningokokken-Serum	E. Merck			3.5 ccm	Bakterienaufschw.	Beuthen	
"	"	"	1.0 ccm	"	"	"	lebt
"	"	"	0.5 "	"	"	"	†
"	"	"	0.25 "	"	"	"	lebt
"	"	"	0.1 "	"	"	"	"
Normal-Pferdeserum			1.0 "	"	"	"	"
"	"		0.5 "	"	"	"	"

Serum			Menge	Bakterienaufschw.			Ergebnis
Meningokokken-Serum	E. Merck			4.5 ccm	Bakterienaufschw.	Berlin	
"	"	"	1.0 ccm	"	"	"	†
"	"	"	0.5 "	"	"	"	†
"	"	"	0.25 "	"	"	"	†
"	"	"	0.1 "	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum			1.0 "	"	"	"	†
"	"		0.5 "	"	"	"	†

Serum			Menge	Bakterienaufschw.			Ergebnis
Meningokokken-Serum	Höchst.	tr. Serum 17. VII. 07.					
"	"	"	1.0 ccm	3.5 ccm	Bakterienaufschw.	Worb	†
"	"	"	0.5 "	"	"	"	†
"	"	"	0.25 "	"	"	"	†
"	"	"	0.1 "	"	"	"	lebt
Normal-Pferdeserum			2.0 "	"	"	"	"

Serum				Menge	Bakterienaufschw.			Ergebnis
Meningokokken-Serum	Höchst	26. III.			3.5 ccm	Bakterienaufschw.	Beuthen	
"	"	"	"	1.0 ccm	"	"	"	†
"	"	"	"	0.5 "	"	"	"	lebt
"	"	"	"	0.25 "	"	"	"	†
"	"	"	"	0.1 "	"	"	"	†
Normal-Pferdeserum				1.0 "	"	"	"	†
"	"			0.5 "	"	"	"	†

Die Serumprüfungen an Mäusen wurden in gleicher Weise ausgeführt wie die Experimente an Meerschweinchen, und außerdem wurden bei jedem Versuch Kontrollproben mit einfach tötlichen Dosen eingeschoben. Leider waren auch diese Resultate nicht geeignet, um sie als versprechend für eine rationelle Serumprüfung bezeichnen zu können. In einzelnen Experimenten sterben die Tiere mitten aus der Reihe, ohne daß sich Vergleiche zwischen den verschiedenen Seren in ihrer Wirkung aufstellen ließen; bei Wiederholung derselben Reihe in gleicher Anordnung starben Tiere mit Dosen, bei denen die Versuchstiere das erstemal am Leben geblieben waren. Ferner sterben wiederholt Tiere mit höheren Dosen Serum, während die mit niedrigen gesund bleiben. Nur bei einer Anzahl von Versuchen wurden gute und so glatte Versuchsreihen erhalten.



daß Schlüsse aus ihnen gezogen werden konnten. Das ermöglichte es, da wir die Versuche oft wiederholten, die Gifte mit verschiedenen Seris, die ihrerseits mit verschiedenen Kulturen hergestellt waren, zu prüfen. Hierbei ergab sich die auffallende Tatsache der Polyvalenz. Ein Stamm A neutralisierte z. B. von 6 aus verschiedenen Stämmen gewonnenen Giften nur 2, während er gegenüber den anderen 4 durchaus unwirksam war. Auffallenderweise verhielten sich des ferneren diese 2 Gifte oft ganz ungleichmäßig gegenüber verschiedenen Meningokokkenseris; sie wurden z. B. nur von 2 der 4 zur Prüfung herangezogenen Sera beeinflußt.

Serum-Mischungsversuch. Weiße Mäuse.

Bakterienaufschwemmung Worb 20. IV. 08.

Serum	Menge	Bakt.-Aufschw.	Ergebnis
Meningokokken-Serum Bern 22. IV.		0.4 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. IV. 08.	
.. ..	0.3 ccm	.. ..	lebt
.. ..	0.3 ..	.. ..	..
.. ..	0.1 ..	.. ..	..
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
.. ..	0.05 ..	.. ..	†
.. ..	0.05 ..	.. ..	†
Meningokokken-Serum E. Merck 1. III.		0.4 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. IV.	
.. ..	0.3 ccm	.. ..	†
.. ..	0.3 ..	.. ..	†
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
.. ..	0.05 ..	.. ..	lebt
.. ..	0.05 ..	.. ..	..
Meningokokken-Serum Höchst 21. IV		0.4 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. IV.	
.. ..	0.3 ccm	.. ..	lebt
.. ..	0.3 ..	.. ..	..
.. ..	0.1 ..	.. ..	..
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
.. ..	0.05 ..	.. ..	lebt
.. ..	0.05 ..	.. ..	†
Normal-Pferdeserum	0.3 ..	.. ..	†
.. ..	0.3 ..	.. ..	†
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
Kontroll-Mäuse	0.4 ..	.. ..	†
.. ..	0.4 ..	.. ..	†
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
.. ..	0.1 ..	.. ..	lebt

Serum-Mischungsversuch. Weiße Mäuse.

Serum und Bakterienaufschwemmung intrap.

Serum	Menge	Bakt.-Aufschw.	Ergebnis
Meningokokken-Serum Bern 22. IV.		0.5 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. IV.	
.. ..	0.3 ccm	.. ..	†
.. ..	0.3 ..	.. ..	†
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
.. ..	0.1 ..	.. ..	†
.. ..	0.05 ..	.. ..	†
.. ..	0.05 ..	.. ..	†



Meningokokken-Serum Bern 22. IV.		0.5 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. I. V.	
,, ,, ,, ,,	0.3 ccm	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,, ,,	0.05 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,, ,,	0.05 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†

Meningokokken-Serum Bern		0.5 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. IV.	
,, ,, ,,	0.3 ccm	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,,	0.05 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,,	0.05 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†

Normal-Pferdeserum		0.5 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. IV.	
,, ,,	0.3 ccm	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.2 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.2 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†

Kontroll-Mäuse		0.5 ccm Bakt.-Aufschw. Worb 20. IV.	
,, ,,	0.5 ccm	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.5 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	†
,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,, ,,	lebt

Serum-Mischungsversuch. Weiße Mäuse.

Meningokokken-Serum Bern 22. IV.		0.75 ccm Bakt.-Aufschw. Frankfurt I.	
,, ,, ,, ,,	0.3 ccm	,, ,, ,, ,,	lebt
,, ,, ,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,,	,,
,, ,, ,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,, ,,	0.1 ,,	,, ,, ,, ,,	†
,, ,, ,, ,,	0.05 ,,	,, ,, ,, ,,	lebt
,, ,, ,, ,,	0.05 ,,	,, ,, ,, ,,	†
Normal-Pferdeserum	0.3 ,,	0.75 ccm ,, ,, ,,	lebt
,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,,	,,
,, ,,	0.3 ,,	,, ,, ,, ,,	†

Kontroll-Mäuse	0.75 ccm	†
,, ,,	0.75 ,,	†

Überblicken wir nun diese Resultate in ihrer Beziehung zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums, so müssen wir Folgendes konstatieren: Die Auswertung des Serums im Tierversuch ist praktisch nicht brauchbar, denn, wie große Parallelversuche zeigten, geht der giftneutralisierende Wert nicht parallel dem Gehalt an Agglutininen und komplementbindenden Stoffen, die sich bisher für die Wertbestimmung als brauchbar erwiesen haben.

Beispiel eines Parallelversuchs: Agglutinationsprobe, Komplementverankerungsmethode und Tierversuch. Bezüglich des letzteren siehe die vorhergehenden Tabellen.

Agglutinationsprobe mit Meningokokkenserum Bern, E. Merck, Höchst gegen Meningokokkenstämme Worb, Berlin, Höchst W und Beuthen.

	Verd.: 1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 800	1 : 1000	1 : 2000	Stamm	Bemerkungen
Meningokokken-Serum Bern	+	+	+	+	+	+	+	Worb	Beobachtung nach 24 Stunden 37° Verdünnung m. isoton. NaCl-Lösung
	+	+	+	+	+	+	0	Berlin	
	+	+	+	+	+	+	0	Höchst W	
	+	+	+	+	+	+	0	Beuthen	
Meningokokken-Serum E. Merck	+	+	+	0	0	0	0	Worb	
	+	+	+	+	+	+	0	Berlin	
	+	+	+	+	+	+	+	Höchst W	
	+	+	+	+	+	+	0	Beuthen	
Meningokokken-Serum Höchst	+	+	+	+	+	+	+	Worb	
	+	+	+	+	+	+	0	Berlin	
	+	+	+	+	+	+	+	Höchst W	
	+	+	+	+	+	+	0	Beuthen	

Komplementverankerungsversuch mit Meningokokkenserum Bern, Merck, Höchst gegen Meningokokkenstämme Worb, Berlin, Höchst W und Beuthen.

Methode Neufeld: Verwendetes Kulturquantum: 1/5 Öse Titer des hämolytischen Serums: 0.04 (inaktiv. bei 55° 35 Min.) Hammelblutkörper: frisch, zweimal gewachsen und zentrifugiert. Komplement: Frisches Meerschweinchenserum 0.05. Meningokokkenserum: Inaktiviert 1 Stunde bei 58—60° C. Kochsalzlösung isotonisch (0.85 Proz.).

Meningokokken-serum	Bern				E. Merck				Höchst			
	Worb	Berlin	Beuthen	Höchst W	Worb	Berlin	Beuthen	Höchst W	Worb	Berlin	Beuthen	Höchst W
0.1	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
0.05	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
0.02	□	□	□	+0	□	□	□	.0	□	.0	0	□
0.01	□	□	□	0	+0	0	0	0	0	0	0	0
0.05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Zeichenerklärung: □ = Hemmung, ++0 = deutliche Hemmung, +0 = etwas Hemmung, .0 = Spur Hemmung. 0 = Hämolyse.

Schlußfolgerungen.

Wir können aus unseren Untersuchungen folgende Schlußfolgerungen ziehen.

1. Die von Kolle und Wassermann für das Meningokokkenserum vorgeschlagene Methode der Komplementverankerung bildet eine Bereicherung der serodiagnostischen Methoden auch für die Methodik der Immunisierung mit Meningokokken und kann zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums benutzt werden.



2. Die Methode gibt durchaus gleichmäßige und außerordentlich konstante Resultate.

3. Es ist gleichgültig, ob man die Bakterienextrakte oder die formerhaltenen Meningokokken selbst für die Ausführung der Methode benutzt.

4. Verschiedene Umstände (Thermolabilität, geringe Haltbarkeit und Ausfälle bei gewissen Seren) deuten darauf hin, daß die durch die Komplementverankerungsmethode nachweisbaren Stoffe keine echten Ambozeptoren sind, sondern höchst wahrscheinlich spezifische Stoffe eigener Art (vgl. auch Neufeld, Krumbein und Schatiloff, Deutsche med. Woch. 1908).

5. Der Gehalt des Meningokokkenserums an diesen Stoffen geht der Agglutination nicht parallel.

6. Die mit diesen Stoffen angestellte Wertbemessung des Meningokokkenserums leistet die besten Dienste, bis tierpathogene Stämme hergestellt sind oder lösliche Meningokokkengifte gewonnen werden können.

7. Die Stoffe sind durchaus spezifisch und als solche brauchbar zur Identifizierung und Differenzierung von Meningokokken, und da sich dieselben sogar bei Bakteriengemischen brauchen lassen, so ist diese Methode der Agglutinationsreaktion überlegen.

8. Verschiedene Meningokokkenstämme geben mit ein und demselben Serum ganz erhebliche Unterschiede in den Grenzwerten; dasselbe zeigen auch polyvalente Serumpräparate mit den einzelnen zur Herstellung benutzten Kulturen. Der Gehalt verschiedener Sera an komplementverankernden Stoffen läßt sich nach der Komplementbindungsmethode bei Benutzung ein und derselben Kultur bezw. ihrer Extrakte ganz gut feststellen.

9. Anti-endotoxische Eigenschaften sind in dem Meningokokkenserum sicher vorhanden und spielen wahrscheinlich bei der Heilung der Krankheit durch Serum eine Rolle. Aber sie sind nicht in großer Menge vorhanden und nicht die dominante Komponente. Die Auswertung des Serums im Tierversuch bezüglich der Neutralisationskraft toxischer Substanzen, sei es im Präventiv, sei es im Heilversuch, ist praktisch nicht brauchbar.

10. Es gibt Meningokokkensera, die trotz Gehaltes an spezifischen Stoffen gar keine Wirksamkeit im Tierversuche zeigen, obwohl sie in gleicher Weise hergestellt sind, wie die Sera, welche gegenüber den Giften desselben Stammes Wirksamkeit entfalten. Spezifische Unterschiede in der Zusammensetzung von auf verschiedene Weise hergestellten Serumarten treten im Tierversuch viel weniger oder gar nicht zutage, verglichen mit der Prüfung im Agglutinations- und Komplementbindungsversuch. Auch die Präventivversuchsanordnung, wie sie Kraus und Doerr empfehlen, gibt keine verläßlichen Resultate, die sie zu einer Serumprüfung geeignet erscheinen ließe.

[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten.
Direktor: Prof. Dr. W. KOLLE.]

Bericht über die Tätigkeit der Untersuchungsstation des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.

Von Dr. **HECK**, Leiter der Station.

Die Untersuchungsstation ist eine Abteilung des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern. Sie ging hervor aus dem bakteriologischen Laboratorium, das im Jahre 1891 dem chemisch-physiologischen Institut angegliedert wurde und anfangs für die bakteriologischen Untersuchungen der klinischen Abteilungen des Inselspitals bestimmt war. Nach und nach wurde die Station in zunehmendem Maße auch von ortsansässigen und auswärtigen Ärzten in Anspruch genommen. Im Jahre 1894 erfolgte die Trennung beider Institute und die Umwandlung des bakteriologischen Laboratoriums in ein selbständiges „bakteriologisches Institut".

Die dauernd steigende Zahl der von der Station auszuführenden Untersuchungen, welche hauptsächlich seit der Einführung der eidgenössischen Diphtherie-Enquête, infolge der durch diese Institution geschaffenen erweiterten Fühlung mit den Ärzten veranlaßt wurden, machte eine räumliche Erweiterung der Station notwendig. Der unermüdlichen Tätigkeit des damaligen Direktors des Institutes Dr. TAVEL und dem verständnisvollen Entgegenkommen der Behörden gelang es, dem Laboratorium in einem neuen Gebäude Unterkunft zu verschaffen. Die Überführung des Laboratoriums in den Neubau erfolgte im Jahre 1897.

In der ersten Zeit des Bestehens des Institutes bildeten die auf Veranlassung des Direktors des Schweizerischen Gesundheitsamtes, Herrn Dr. SCHMID, von dem Bundesrate in der ganzen Schweiz angeordneten und subventionierten Diphtherie-Untersuchungen die Haupttätigkeit der Station. Dem hiesigen Institute waren die Kantone Bern, Neuenburg, Tessin, Freiburg, Luzern, Nidwalden, Obwalden und Aargau zugewiesen. Die Station hatte während der $1^1/_2$ jährigen Dauer der Enquête etwa 6000 Diphtherie- und diphtherie-verdächtige Fälle zu bewältigen; es entspricht

dies, da jeder Fall, einmal im direkten Ausstrich und zweimal kulturell (Serum- und Agar-Nährböden) untersucht wurde, etwa 18—20000 Einzeluntersuchungen. Nach Maßgabe der Mittel und Hilfskräfte suchte man sich dabei über die differenzialdiagnostischen Merkmale der Pseudodiphtherie und der Diphtherie und über die Frage der Mischinfektionen zu orientieren. Als Resultate dieser Bestrebungen sind die Arbeiten von Stöcklin, Hopf, Michel, Welitschkina, Januszewska u. A. hervorgegangen.

Nach Ablauf der eidgenössischen Diphtherie-Enquête, durch welche ein einigermaßen zuverlässiges Bild über die Verbreitung der Diphtherie und ihres Erregers in den genannten Kantonen erhalten wurde, übernahmen die einzelnen Kantone, mit teilweiser eidgenössischer Subvention, die unentgeltliche Fortführung der Diphtherie-Untersuchungen und so bestehen noch heute in dieser Richtung Abmachungen zwischen dem hiesigen Institut und den Kantonen Bern, Neuenburg, Tessin und Luzern.

Einen Überblick über die weitere Entwicklung der Station gibt folgende Zusammenstellung:

Jahrgang	Allg. Untersuchungen	Diphtherieuntersuchungen
1892	149	in den allgem. Untersuchungen inbegriffen.
1893	208	
1894	208	
1895	239	
1896	236	Diphtherieenquête 6000
1897	233	
1898	303	
1899	299	1085
1900	422	642
1901	573	668
1902	737	590
1903	614	276
1904	773	612
1905	782	668
1906	807	556
1907	114B	888

In den ersten Jahren führte der Direktor des Instituts mit Unterstützung eines Assistenten die Untersuchungen aus; später wurde der während der eidgenössischen Diphtherie-Enquête angestellte Assistent von der Erziehungsdirektion des Kantons Bern zum zweiten Assistenten des bakteriologischen Institutes gewählt. Seither versieht jeweils der zweite Assistent des Institutes unter persönlicher und dauernder Kontrolle des Institutsdirektors den Dienst der Untersuchungsstation. Als

Hilfspersonal steht dem Assistenten ein Diener des Instituts zur Verfügung. Die Sterilisation, Vorbereitung und Verpackung der Entnahme-Gefäße, sowie die Herstellung der Nährböden hat die Serumabteilung des schweizerischen Serum- und Impfinstituts übernommen.

Zur Entnahme von Untersuchungsmaterial gibt die Station gegenwärtig folgende sterile Gefäße ab.

1. Diphtheriepinsel, 14 cm lang, in kleinen Reagenzröhrchen von 11.5 cm + 1 cm. Packung: Kartonhülse mit Kork verschlossen, Papierbeutel mit Rückadresse an das Institut, Papier-Enveloppe zur Versendung an den Auftraggeber.

2. Zylindrische Glasgefäße von ca. 5 ccm Inhalt, mit Staniol überzogenem Kork, zur Entnahme von Eiter und größeren Quantitäten Blut. Packung: Holzhülse, Papier.

3. Glasgefäße von 25 ccm Inhalt zur Entnahme von Sputum, von Exsudaten usw. Packung wie bei 2.

4. Schottelius'sche Röhrchen. Packung: je ein Röhrchen in Holzetui, Papierbeutel.

5. Stuhlentnahmegefäße, 30 ccm fassend, mit Korkstopfen, in welchen ein Blechlöffel befestigt ist. Packung: Blechdose, Holzhülse, Papierhülle.

6. Arzneigläser von 150 ccm. Inhalt mit Gummistopfen und Pergamenttekturen zur Entnahme von Urin, Wasser, Ascitesflüssigkeit. Packung: Kartonhülse mit Wellkarton gefüttert, Papierhülle.

7. Gallenröhrchen (nach Conradi-Kayser), enthaltend 10 ccm Galle in gewöhnlichen Reagenzgläsern, mit Gummistopfen und Staniolkapsel. Packung: Blechdose, Papierhülle.

Sämtliche Entnahmegefäße werden gratis abgegeben und in Krankenhäusern und Apotheken deponiert; bei Einsendung von Diphtherie-Material erhält der Auftraggeber zugleich mit dem Bericht ein neues steriles Röhrchen zurück. Den Gefäßen sind Begleitscheine beigegeben, die von dem Arzte auszufüllen sind. Die sorgfältige Ausfüllung der Protokolle ist nicht nur für den Gang der Untersuchungen, sondern auch für die Beurteilung des Befundes notwendig.

Die Berichte über die Untersuchungsresultate werden in Form ausführlicher Protokolle den Ärzten mitgeteilt, unter besonderer Berücksichtigung der von dem Arzte geltend gemachten Gesichtspunkte. Die Station teilt die von ihr mittels moderner Untersuchungsmethoden gewonnenen Resultate objektiv mit, ohne dabei irgendwie Stellung zur klinischen Diagnose zu nehmen. Die Verwertung des bakteriologischen Befundes bleibt dem klinischen Beobachter überlassen, der allein davon den geeigneten Gebrauch zu machen imstande ist.

Eine kleine Tabelle über die Frequenz der Untersuchungsstation



in den einzelnen Monaten des vergangenen Jahres, unter besonderer Berücksichtigung der Meningitisfälle, diene als Abschluß dieses orientierenden allgemeinen Teiles.

1907	Gesamtfälle	allg. Untersuchungen inkl. Tuberkulose	darunter Meningitis	Diphtherie
Januar . .	159	100	4	59
Februar .	126	77	2	49
März . . .	191	101	4	90
April . . .	155	96	12	59
Mai . . .	219	111	8	108
Juni . . .	166	81	4	85
Juli . . .	176	117	8	59
August .	200	111	3	89
September .	159	91	2	68
Oktober . .	132	83	1	49
November .	149	82	1	66
Dezember .	199	92	4	107
Summa	2031	1143	53	588

II.

Im folgenden geben wir einen zusammenfassenden Überblick über das der Station während des Jahres 1907 zur Untersuchung eingesandte Material und über die Methodik, die dabei zur Anwendung kam. Selbstverständlich können diese Angaben, von denen anzunehmen ist, daß sie den Ärzten als willkommene Orientierung dienen werden, nur in allgemeinen Umrissen gehalten werden. — Wir werden bei dieser Berichterstattung das Untersuchungsmaterial nach Krankheitskategorien gruppieren.

Tuberkulose.

Die weitaus größte Anzahl der zur bakteriologischen Analyse eingesandten Untersuchungsobjekte, abgesehen von diphtherieverdächtigem Material, war zum Nachweis der Erreger der Tuberkulose bestimmt, nämlich 584 Fälle mit 141 positiven Resultaten (etwa 24.25 Proz.). Zum Nachweis der Tuberkelbazillen bezw. zur Sicherung der Diagnose wurde das Tierexperiment als das exakteste diagnostische Hilfsmittel bei der Feststellung der Tuberkulose im weitesten Maße herangezogen, ein Hilfsmittel, das namentlich bei Urinuntersuchungen unentbehrlich ist, weil bekanntlich in manchen Fällen von tuberkulösen Erkrankungen des Urogenitalapparates auch die genaueste mikroskopische Untersuchung nicht zum Ziele führen kann und selbst da, wo mikroskopisch positive Ergebnisse vorliegen, manchmal wegen des relativ häufigen Vorkommens



von saprophytischen säurefesten Bakterien im Urin, eine Abgrenzung von den spezifischen Erregern nur auf dem Wege des Tierversuches möglich ist. Um eine zweifellose Beurteilung der Impfresultate zu sichern — wir haben dabei die spontane Tuberkuloseerkrankung der Meerschweinchen im Auge — und in Anbetracht des Umstandes, daß eine Anzahl Tiere auch bei bester Pflege namentlich in den Übergangsjahreszeiten an interkurrenten Krankheiten eingeht, wurden mit dem tuberkuloseverdächtigem Material stets zwei Meerschweinchen geimpft, das eine subkutan in die linke Unterbauchgegend und das andere intraperitoneal.

Festes Material, wie tuberkuloseverdächtige Gewebstücke usw., wurden subfascial in Hauttaschen eingenäht.

Zur Aufnahme der Impftiere dienen leicht zu reinigende und gut desinfizierbare Einzelkäfige. Die Impftiere werden wöchentlich einer genauen Kontrolle unterzogen. In den meisten Fällen entstehen bei den subkutan geimpften Tieren, falls das Impfmaterial Tuberkelbazillen überhaupt enthält und selbst dann, wenn dieselben nur in sehr geringer Menge vorhanden sind, schon nach 2—3 Wochen in der Impfgegend, der Schenkelbeuge, gut fühlbare kleine Lymphdrüsen, die man in Äthernarkose exstirpieren kann, um sie nach erfolgter Härtung und Einbettung zu Schnittpräparaten zu verarbeiten. Bei der Durchmusterung der gefärbten Präparate ist es dann in der Regel sehr leicht, Tuberkelbazillen nachzuweisen. Es ist somit auch auf dem Wege des Tierexperimentes möglich, in relativ kurzer Zeit diagnostischen Aufschluß zu erhalten. In vielen Fällen entsteht in der Impfgegend neben der oft schwach vergrößerten regionären Drüse ein tiefliegender Abszeß, in dessen Inhalt gewöhnlich nach 2 bis 3 Wochen mikroskopisch massenhafte Tuberkelbazillen festgestellt werden können. Nicht verdächtig erscheinende Tiere werden 6 bis 8 Wochen lang beobachtet und hierauf das intraperitoneal geimpfte Tier zur Kontrolle getötet und seziert. Bei größeren Versuchsreihen haben wir als Vorbereitung zum Impfverfahren die Bloch'sche Methode akzeptiert; sie besteht darin, daß beim Impftiere die normale linke regionäre Lymphdrüse oder wenn sie nicht fühlbar ist, die Gegend derselben mit den Fingern gequetscht wird, um für das nachträgliche Einführen des tuberkuloseverdächtigen Materials eine lokale Disposition zu schaffen. Diese Methode führt hinsichtlich der raschen Entwicklung der Tuberkuloseinfektion zu sehr günstigen Resultaten; bei Einbringung von tuberkelbazillenhaltigem Material waren die Erreger gewöhnlich bereits nach 10 bis 12 Tagen in den exstirpierten Drüsen oder den Gewebsfetzen mikroskopisch in großer Anzahl nachzuweisen. Trotz dieser günstigen Ergebnisse haben wir es vorgezogen, von dem Verfahren wieder abzugehen, weil auch bei Einführung von nichttuberkelbazillen-



haltigem Material infolge der Läsion entzündliche Infiltrationen und nekrotische Gewebswucherungen entstehen, welche die sonst so einfache Beobachtung der anschwellenden Drüsen vermittelst Palpation nicht mehr gestatten. Fiel die mikroskopische Untersuchung der exstirpierten verdächtigen Gewebswucherungen aus der Gegend der regionären Lymphdrüsen negativ aus, so war man bei Benutzung der Quetschungsmethode trotzdem in Zweifel, ob nicht die Tuberkelbazillen in den Präparaten übersehen wurden. In vielen Fällen haben wir den Nachweis einer bestehenden Tuberkuloseninfektion bei den Impftieren mit Hilfe der Tuberkulinreaktion kontrolliert, um auf diese Weise die zweifelhaften Ergebnisse, die bei den nach dem Bloch'schen Verfahren ausgeführten Impfungen zutage traten, auszugleichen.

Zum Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum wurde aus verschiedenen Teilen des in steriler Schale ausgebreiteten Auswurfes der Sputumkern oder eitrige Partien entnommen, gemischt, in sterilem Wasser ausgewaschen, auf einen Objektträger in dünner Schicht ausgebreitet und ungefärbt mit schwacher Vergrößerung untersucht. Die verdächtigen Partien, d. h. solche mit zahlreichen Alveolarepithelien, Eiterzellen oder elastischen Fasern, wurden sodann zu Ausstrichpräparaten verwendet und nach üblichen Methoden gefärbt. Von der etwas umständlicheren Methode der Homogenisierung nach Biedert-Czaplewsky, sowie von dem Anreicherungsverfahren mit Nährbouillon nach Jochmann haben wir nach und nach Abstand genommen, da diese Methoden relativ kompliziert sind und außerdem nach unsern Erfahrungen niemals ein positives Ergebnis zutage förderten, wenn die Untersuchung nach unsern einfachern Verfahren negativ ausgefallen war. Ließen die mikroskopischen Untersuchungen im Stiche, so wurde mit dem Sputum bezw. den ausgewählten und gut gewaschenen Partikeln ein Tierversuch vorgenommen. Bei den Sputumuntersuchnngen widmete man noch besondere Aufmerksamkeit der eventuellen Anwesenheit von Mischinfektionserregern, deren Identifizierung mit Hilfe von Züchtungsverfahren und wenn nötig, vermittelst des Tierversuchs geschah. In allen Fällen, in welchen die in den gefärbten Präparaten sichtbaren Begleitbakterien durch ihr Vorkommen im Sputumkern oder in den eitrigen Beimengungen nicht ohne Zweifel als Mischinfektionserreger erkannt werden konnten, wurde eine zweite, mit 0.1 Proz. Phenollösung versetzte Probe eingefordert.

Abgesehen von Tuberkelbazillen wurden namentlich im Frühjahr in zahlreichen Fällen Pneumokokken im Sputum nachgewiesen, ferner in einigen Fällen die charakteristische anaërobe Flora, wie sie sich bei Lungengangrän und Lungenemphysem vorfindet. Actinomycose kam dabei im laufenden Jahre nicht in Frage. Überall, wo eine Diagnose auf Grund der ersten bakteriologischen Untersuchung nicht möglich ist,



sei es daß es sich um Rachenauswurf und nicht um Lungensputum handelt, sei es, daß das Sputum durch sekundäre Bakterienwucherung zersetzt ist, wird eine zweite Probe eingefordert, deren Untersuchung kostenlos geschieht.

Von 116 zum Nachweis von Tuberkulose eingesandten Urinproben wurden 34 mal Tuberkelbazillen gefunden und zwar erfolgte diese Feststellung 27 mal durch den Tierversuch, während in 7 Fällen die aus dem Zentrifugensediment hergestellten Deckglaspräparate Tuberkelbazillen in so großer Menge und in so charakteristischer Lagerung aufwiesen, daß jeder Zweifel an der tuberkulösen Natur der Erkrankung ausgeschlossen war. Von diesen 34 positiven Fällen zeigten 21 keine andern Bakterien neben den Tuberkelbazillen, in 4 Fällen waren Colibazillen als Mischinfektionserreger vorhanden. Zur Erleichterung und Beschleunigung der bakteriologischen Analyse haben wir stets die Einsendung des steril entnommenen Urins in zwei Portionen erbeten, die eine Portion mit Thymolzusatz zur Feststellung, ob die bei der mikroskopischen Untersuchung gefundenen Bakterien bereits bei der Entnahme im Urin vorhanden oder erst nachträglich zur Entwicklung gelangt waren, während die zweite Portion ohne Thymolzusatz für den Züchtungs- bezw. für den Tierversuch verwendet wurde. Wie bereits eingangs erwähnt, wurde das Tierexperiment bei allen zum Nachweis von Tuberkulose oder bei zweifelhafter klinischer Diagnose eingesandter Urinproben ausgeführt.

Weiterhin wurden Tuberkelbazillen teils mikroskopisch teils durch Tierversuch nachgewiesen: 28 mal in Proben von Eiter und Sekreten verschiedener Provenienz und 6 mal in Cerebrospinalflüssigkeit (Lumbalpunktion) in Fällen, bei denen klinisch die Ätiologie der meningitischen Erkrankung nicht festzustellen war.

Typhus.

Als eine erfreuliche und bemerkenswerte Erscheinung, die sehr zugunsten der hygienischen Einrichtungen bezw. Vorkehrungen spricht, wie sie z. B. in den Trinkwasseranlagen in der Zentralschweiz ihren Ausdruck finden, muß die Tatsache angesehen werden, daß während des Berichtsjahres verhältnismäßig selten typhusverdächtiges Material zur Untersuchung eingesandt wurde. Diese Beobachtung ist schon seit Bestehen der Station gemacht worden und beweist, daß es sich dabei nicht um eine bloße Zufälligkeit handelt.

Von den im laufenden Jahre eingesandten 74 Blutproben ergaben 16 Fälle eine positive Agglutinationsreaktion mit Typhusbazillen. Ferner konnten aus 21 eingesandten Stuhlproben zweimal Typhusbazillen gezüchtet werden. Als ein sehr seltenes Vorkommnis für die für uns in

Betracht fallenden Gebiete der Schweiz sind die Paratyphusfälle zu bezeichnen; wir haben unter den erwähnten 74 Blutproben vermittelst der Agglutinationsreaktion mit Paratyphusbazillen dreimal ein positives Resultat erhalten und konnten weiterhin bei einem dieser Fälle aus dem Stuhle des betreffenden Patienten Paratyphusbazillen isolieren. Wir sind zu dieser Feststellung seltener Paratyphuserkrankungen dadurch gelangt, daß wir prinzipiell mit jeder zum Nachweis von Typhus eingesandten Blutprobe die Agglutinationsreaktion zugleich mit Typhus- und mit Paratyphusbazillen anstellen, wenn auch von Seiten des Einsenders der Paratyphus als ätiologisches Moment weder Erwähnung noch Berücksichtigung fand. Erscheinungen der Mitagglutination — es handelt sich dabei um das bekannte Phänomen, daß Typhusserum in gewissen Konzentrationen Paratyphusbazillen mit agglutiniert und umgekehrt — wurden in den seltenen Fällen, wo es nötig war, mittelst des Castellanischen Versuchs geklärt, so daß dem Ausfall der Reaktion stets eine einwandfreie Deutung gegeben werden konnte. Nur in einem Falle von Mitagglutination, wo die Blutmenge zur Anstellung des Castellanischen Versuchs nicht ausreichte und eine zweite Probe nicht erhältlich war, blieb die Diagnose eine zweifelhafte. In allen übrigen Fällen zeigten die Agglutinationstitres des wirklichen Erregers und des mitagglutinierten Bakteriums so grosse Differenzen, daß ein Zweifel nicht bestehen konnte. In einigen Fällen hatten wir Gelegenheit, Blutproben aus verschiedenen Krankheitsstadien zu untersuchen.

Zur Entnahme, bezw. zur Einsendung von Blutproben haben wir die Schottelius'schen Röhrchen als sehr brauchbar gefunden und deshalb anderen Methoden vorgezogen. Die durch Zentrifugieren erhaltene Serummenge, in den meisten Fällen 0.15—0.2 ccm, genügte vollkommen zu zwei Reihen Serumverdünnungen — 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100 und 1 : 200 — in die je eine Öse Kultur eingerieben wurde; bei noch kleinern Serummengen begnügten wir uns mit den höheren Verdünnungen. Die Ergebnisse der Agglutinationsproben wurden durch makroskopische Beobachtung kontrolliert. In allen negativen Fällen wurde eine zweite und eventuell eine dritte Blutsprobe verlangt, die im entsprechenden Zwischenräumen entnommen wurde. Die Blutkoagula bezw. die mit dem Blute getränkten Wattebäuschchen der Schottelius'schen Röhrchen wurden jeweils zur Anreicherung der eventuell im Blute vorhandenen Typhusbazillen bezw. zum Nachweis anderer Infektionserreger in Galle und in Bouillon übertragen. In drei Fällen, bei denen auch das klinische Bild nicht für Typhus sprach, konnte vermittelst des Bouillonzüchtungsverfahrens zweimal Streptokokken und einmal Staphylococcus aureus nachgewiesen werden. Die Züchtung von Typhusbazillen aus dem Blute mit Hilfe der Anreicherungsmethode (Galle oder Gallenagar) ist uns bis jetzt

nicht gelungen. Wir erklären uns diesen Umstand dadurch, daß wir niemals in der Lage waren, größere Blutmengen zu Züchtungszwecken zu benutzen und daß die relativ wenigen Proben, die einen positiven Ausfall der Agglutinationsreaktion ergaben, aus der zweiten bezw. dritten Krankheitswoche stammten. Von unserem Anerbieten, in verdächtigen Fällen in den ersten Krankheitstagen direkt am Krankenbette Verimpfungen von Blut vorzunehmen, wurde leider fast niemals Gebrauch gemacht. Über die Brauchbarkeit der zu den betreffenden Versuchen verwendeten Galle haben wir uns durch Kontrollproben jeweils orientiert. Es ist bedauerlich, daß diesem Züchtungsverfahren, das doch schon in den ersten Krankheitstagen, also weit früher als die Agglutinationsprobe, eine sichere Diagnose gestattet, so wenig Vertrauen seitens der Ärzte entgegengebracht wird, trotzdem wir das Verfahren in den beteiligten Kreisen wiederholt bekannt gemacht und empfohlen haben.

Bei der Untersuchung von Stuhlproben auf Typhusbazillen haben wir sowohl vermittelst der Conradi-Drygalski'schen Nährböden wie durch das Anreicherungsverfahren mit Galle in den wenigen eingesandten typhusverdächtigen Fällen rasche und zufriedenstellende Resultate erhalten. Ließen diese Methoden im Stich, so wurde eine Anreicherung mittels Malachitgrünplatten nach Löffler und Putz versucht. Im übrigen war das uns zur Verfügung stehende Material zu gering, um ein definitives Urteil über die Brauchbarkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden abgeben zu können. Immerhin scheint es, daß das Ausstreichen des (wenn nötig mit steriler Kochsalzlösung) zu einem dünnen Brei verriebenen und gut durchgemischten Stuhles auf drei Serien Drygalskiplatten vermittelst Dalli am schnellsten und sichersten zum Ziele führt. Sind nach 24 Stunden verdächtige Kolonien zur Entwicklung gelangt und ist die orientierende Agglutinationsprobe positiv ausgefallen, so ist durch Anwendung dieses Verfahrens eine rasche und genügende Berichterstattung ermöglicht. Selbstverständlich muß die vorläufige Diagnose durch Reinkulturen und die üblichen Identifizierungsmethoden endgültig erhärtet werden.

Im laufenden Jahre konnte bei Wasseruntersuchungen nur in einem Falle die Anwesenheit von Paratyphusbazillen festgestellt werden; leider war es uns aus praktischen Gründen nicht möglich, die Infektionsquelle aufzudecken.

Diphtherie.

Die Untersuchung von diphtherieverdächtigem Material geschieht vermittelst direkter Deckglas-Ausstrichpräparate und durch das Züchtungsverfahren auf Löffler'schen Serumplatten und auf Agarplatten.



Da es erfahrungsgemäß noch immer Ärzte gibt, die ungeachtet unseres dauernden Hinweises, Diphtherieserum in jedem diphtherieverdächtigen Falle so früh wie möglich anzuwenden, selbst bei klinisch verdächtigen Fällen erst das Resultat der bakteriologischen Untersuchung abwarten, bevor sie zur Serumtherapie greifen, so ist die Station gerade bei den Diphtherieuntersuchungen vor der Aufgabe gestellt, den bakteriologischen Befund so rasch als möglich zu erheben und dem Auftraggeber zu übermitteln. In dieser Beziehung wird man bei sorgfältig durchgeführter Durchmusterung der direkten Ausstriche in vielen Fällen von Diphtherie in der Lage sein, dem Arzte weit früher — je nach den Verkehrsverhältnissen mit einem Vorsprung von 12--24 Stunden — Mitteilung zu machen, als wenn erst das Ergebnis des kulturellen Verfahrens abgewartet würde. Außerdem bietet die direkte Untersuchung in gewissen Fällen die Möglichkeit, andere, nicht unwesentliche Krankheitskeime festzustellen, wie z. B. Spirillen und fusiforme Bazillen bei Angina Vincenti, Soorpilz usw., die dem Untersucher beim Kulturverfahren entgehen können.

Was das Ergebnis der Diphtherieuntersuchungen anbetrifft, so konnte im laufenden Jahre bei 888 Einsendungen von diphtherieverdächtigem Material in 566 Fällen der LÖFFLER'sche Bazillus nachgewiesen werden und zwar 184 mal (ca. 33 Proz.) in den direkten Ausstrichpräparaten in so charakteristischer Färbung und Lagerung und in so reichlicher Anzahl, daß die Diagnose außer Zweifel stand. Unter diesen 184 Fällen, die auf Grund der direkten Ausstriche entschieden wurden, waren 5 Fälle zu verzeichnen, wo im Züchtungsverfahren kein Wachstum von Diphtheriebazillen sich ergab. Bei zweien dieser Fälle stellte sich jedoch nachträglich heraus, daß die betreffenden Patienten vor der Entnahme des Materials Gurgelungen mit antiseptischen Mitteln vorgenommen hatten, was vielleicht von Einfluß auf die Lebensfähigkeit der Bakterien war. In den übrigen drei Fällen konnten ebenfalls wachstumsschädigende Momente im Spiele gewesen sein, ohne daß man absolut gezwungen wäre, eine Fehldiagnose anzunehmen; nimmt man aber eine solche irrige Diagnose an, so ist ihr Prozentsatz ein so geringer, und der Vorteil, den der Entscheid auf Grund der Ausstrichpräparate bietet, ein so bedeutender, daß die Möglichkeit vereinzelter Fehlergebnisse auf diesem Wege gar nicht in Betracht kommt, zumal die Maßnahmen, die inzwischen von dem Arzt bis zum Eintreffen des definitiven Berichtes getroffen werden, wie z. B. die Anwendung von Diphtherieserum, keineswegs von Schaden sein können.

Zur Entnahme von diphtherieverdächtigem Material versendet die Station sterile Pinsel, die in einem Glasröhrchen eingeschlossen sind. Dieser kleine Apparat ist von uns bei Gelegenheit der eidgenössischen

Diphtherie-Enquête eingeführt worden und hat sich seitdem in den meisten Instituten eingebürgert.

Zu den Züchtungsversuchen verwenden wir Serumplatten (hergestellt aus Rinderserum) und Agarplatten. Um möglichst isolierte Kolonien zu erhalten, wird die Aussaat des Impfmaterials in der Weise vorgenommen, daß mit dem eingeschickten infizierten Diphtheriepinsel zunächst ein Drittel der Serum- bezw. Agarplatte bestrichen wird, um darauf mit Hilfe eines zweiten sterilen Pinsels von dieser Stelle aus das Material auf die gesamte Fläche des Nährbodens zu verteilen. Dieses Verfahren bietet den großen Vorteil, daß die Diphtheriekolonien, auch wenn sie in geringer Zahl oder gar vereinzelt zum Wachstum gelangt sind, mit Leichtigkeit auf der Serumplatte erkannt werden können, während die auf den Agarplatten aufgehenden Kolonien von Diphtheriebazillen, Streptokokken, Staphylokokken usw. in ihrem charakteristischen Wachstum vermittelst der schwachen Vergrößerung eine rasche Orientierung und Kontrolle erlauben. In der Mehrzahl der positiven Fälle, konnten wir bereits nach 6—10stündigem Wachstum auf den Serumplatten vermittelst Klatschpräparate Diphtheriebazillen nachweisen.

Meningitis.

Auffallend gegenüber den Beobachtungen in den früheren Jahrgängen war die bereits Ende 1906 beginnende und bis Ende August des laufenden Jahres anhaltende häufige Einsendung von Material zur Feststellung des Erregers der epidemischen Genickstarre. Es wurden im ganzen 53 Proben eingesandt gegenüber durchschnittlich 3—5 Proben in den früheren Jahren. Die Mehrzahl der Einsendungen betraf die Monate Februar, März, April, Mai und Juni und wieder den Monat August. Von diesen 53 Proben waren 45 zum Nachweis des Diplokokkus Meningitis intracell. Weichselbaum und 3 zur Sicherung der Diagnose: Meningitis tuberkulosa bestimmt; bei den übrigen Fällen war die klinische Diagnose zweifelhaft.

Die Proben bestanden 45mal aus Cerebrospinalflüssigkeit, dreimal aus Eiter aus den Hirnhäuten und fünfmal aus Nasen-Rachensekret.

In der beigegebenen Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse zusammengestellt.

Von 5 weiteren eingesandten Proben mit zweifelhafter klinischer Diagnose enthielten 2 (Eiter und Lumbalflüssigkeit) Pneumokokken, die beiden andern Proben waren steril. Die klinische Diagnose der Meningitis tuberkulosa konnte bei drei Proben von Lumbalflüssigkeiten durch den Tierversuch bestätigt werden. In einem Falle wurden in der Cerebrospinalflüssigkeit neben Meningokokken auch Pneumokokken nachgewiesen



und zwar sowohl mikroskopisch wie im Kulturverfahren. Mischinfektion von Meningokokken und Tuberkelbazillen gelangte nicht zur Beobachtung. Der Nachweis von Tuberkelbazillen in den oben erwähnten 10 Fällen wurde stets durch den Tierversuch erbracht.

Material	Klin. Diagnose	Gesamtzahl	Meningokokkus	Tuberkulose	Pneumokokkus	keine Infektionserregung.
Lumbalflüssigkeit	Meningit. epid. suspect.	38	13	7	4	15
Nasenrachenschleim	,,	5	—	—	—	5
Eiter aus Gehirn	,,	2	—	—	1	1

Aus der voranstehenden Tabelle ersieht man, daß relativ häufig die bakteriologische Untersuchung zu negativen Ergebnissen führte, während die klinische Diagnose in positivem Sinne lautete. Diese Tatsache ist wohl damit zu erklären, daß in den meisten dieser Fälle das eingesandte Material, entsprechend den lokalen Verkehrsverhältnissen, einen längeren Transport zu überstehen hatte, wobei die sehr wenig widerstandsfähigen Meningokokken durch ungünstige Witterungsverhältnisse oder andere schädigende Momente zugrunde gegangen waren. Diesem Umstande ist ganz besonders der stets negative Ausfall der Untersuchungen von Nasenrachenschleim zuzuschreiben. Als weitere Momente kommen dabei noch in Betracht die rasche Eintrocknung des Materials an den Entnahmepinseln und die Konkurrenz der resistenteren Mundbakterien, die sich im Züchtungsverfahren geltend macht. Auf diese Verhältnisse ist auch wohl die Erscheinung zurückzuführen, daß selbst in den 13 Fällen, wo in den direkten Ausstrichen mikroskopisch der Weichselbaum'sche Diplokokkus konstatiert werden konnte, seine Züchtung nur in fünf Fällen möglich war. Leider ist unserem jeweiligen Verlangen, bei genickstarreverdächtigen Fällen und namentlich da, wo bakteriologisch die Diagnose Meningitis epidemica gesichert war, von sämtlichen Familiengliedern und Hausgenossen Nasenrachenschleim einzusenden, nur ganz selten entsprochen wurde. Es war uns daher keine Gelegenheit geboten, über die Frage der Infektionsträger Erhebungen anzustellen und was noch besonders wichtig erscheint, die Bedingungen zu konstatieren, unter welchen die Übertragung bezw. Fortpflanzung der Genickstarreerreger stattfindet; ebenso wenig konnten die Fragen des Einflusses des Klimas und des Bestehens einer Verschiedenheit in der Empfänglichkeit berührt werden. Über die Züchtung der Meningokokken aus dem Blute der an Meningitis Erkrankten liegen bis jetzt noch keine Unter-

suchungen vor. Als Färbungsmethode zum Nachweis der Meningokokken in den direkten Deckglaspräparaten haben wir in letzter Zeit mit gutem Erfolg das von Lescinsky empfohlene Verfahren benutzt. Mit Hilfe dieser Vorschrift erhält man Bilder, die namentlich in bezug auf die intrazelluläre Lagerung der Kokken nichts zu wünschen übrig lassen.

Von den übrigen 400 Untersuchungen allgemeiner Natur, die die Station zu bewältigen hatte, seien noch hervorgehoben 17 Proben zum Nachweis von Gonokokken mit 5 positiven Befunden und einmal die Feststellung von Spirochaeta pallida bei einem Falle von Pemphigus neonat. syphil.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.
Direktor: Prof. Dr. W. KOLLE.]

Über Resistenzbestimmung verschiedener Staphylokokkenstämme gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen.

Von Dr. **H. SAMTER.**

Die Lehre von der Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegenüber äußeren Einflüssen hat erst seit der Zeit eine wissenschaftliche Grundlage erhalten, als man anfing, die Einwirkung von Desinfektionsmitteln auf Bakterien zu studieren. In erster Linie war es ROBERT KOCH, der 1881 in seiner klassischen Arbeit über die Abtötung von Bakterien, insbesondere von Milzbrandsporen, die Fundamente einer wissenschaftlichen Untersuchungsmethodik geschaffen hat. Seitdem sind eine große Reihe von Einzelbeobachtungen über diesen Gegenstand in der Literatur niedergelegt worden, die z. T. zu ganz verschiedenen Ergebnissen gelangen. Der Grund für die Verschiedenheit der Resultate liegt in mannigfachen Momenten und es sollen an dieser Stelle die Schwierigkeiten, die sich bei Resistenzbestimmungen geltend machen, in Kürze besprochen werden.

Von den Agentien, welche im Laboratorium hauptsächlich zur Resistenzbestimmung zur Anwendung kommen, sind in erster Linie der Einfluß höherer Temperaturen und die Einwirkung chemischer Stoffe zu nennen.

Um zu wirklich vergleichbaren Resultaten zu gelangen, ist es absolut notwendig, daß in der gleichen Versuchsreihe alle Versuchsbedingungen konstante sind. Dieses Erfordernis ist jedoch nicht so leicht zu erfüllen, als es den Anschein hat. Einen weiteren wichtigen Faktor bildet die Gleichmäßigkeit des verwendeten Testmaterials, was jedesmal vermittelst Kontrollplatten zu prüfen ist.

Unter den Bedingungen, die die Resistenz beeinflussen, kommen zunächst die Konzentration und das Milieu der Aufschwemmung in Betracht. So ersehen wir aus den Untersuchungen von FICKER (1), daß die Resistenz der Bakterien in konzentrierten Aufschwemmungen eine



weit größere ist, als in verdünnten Emulsionen. Der gleiche Autor hat nachgewiesen, daß Bakterien in eiweißhaltigen Medien weit resistenter sind, als in wäßrigen oder in physiologischen Kochsalzlösungen, und zwar gilt dies sowohl für schädigende Einflüsse chemischer wie physikalischer Natur. Während z. B. Milzbrandsporen in wäßriger Aufschwemmung von einer $^1/_{1000}$ Sublimatlösung schon in 30 Minuten abgetötet werden, ist dieser Effekt in eiweißhaltigen Lösungen mit Sicherheit erst nach 24 Stunden zu erreichen, und selbst bei Verwendung einer Sublimatlösung von 1 : 100 erst in 80 Minuten.

Abgesehen davon, daß ein- und dieselbe Bakterienspezies Unterschiede in ihrer Resistenz aufweist, je nach der Wachstumsform, in welcher sie verwendet wird (in vegetativem Zustand oder als Dauerform), konnte ferner von Esmarch durch sorgfältige Untersuchungen zeigen, daß sowohl die vegetativen wie die Dauerformen derselben Bakterienart an sich erhebliche Resistenzschwankungen zeigen. Diese Angaben sind noch dahin erweitert worden, daß selbst Bakterien derselben Provenienz sich in ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber Desinfizientien nicht gleich verhalten.

Paul und Krönig (3) haben nachgewiesen, daß innerhalb eines Stammes noch enorme individuelle Differenzen in Betracht kommen, da die Resistenz der einzelnen Individuen gegenüber der gleichen schädigenden Einwirkung um das 10- bis 20 fache variiert.

Wesentlich ist ferner bei solchen Versuchen die Wahl des Haftmaterials, denn es können erhebliche Unterschiede eintreten, je nachdem Seidenfäden, Filtrierpapier oder Flanellstückchen zur Verwendung gelangen. Bei der Zubereitung des Testmaterials müssen verschiedene Anforderungen erfüllt werden. Zunächst dürfen die betreffenden Bakterien selbstverständlich nicht durch den Akt der Vorbereitung geschädigt werden; weiterhin müssen die Keime möglichst vom Nährboden befreit werden, weil sonst Umsetzungen des Desinfiziens mit dem Nährsubstrat eintreten können, und schließlich muß das Testmaterial so beschaffen sein, daß die Einwirkung des Desinfiziens auf alle Keime eine gleichmäßige ist.

Betrachten wir nun von diesen Gesichtspunkten aus die verschiedenen zur Prüfung der keimtötenden Wirkung angewandten Methoden.

Nach der ursprünglich von Robert Koch (4) angewandten Methode wurden Milzbrandsporen an sterilen Seidenfäden angetrocknet und der Einwirkung von Wasserdampf bezw. chemischer Agentien ausgesetzt: die Entfernung des Desinfiziens nach dem Versuche suchte man durch mehrfaches Abspülen der mit dem Bakterienmaterial behafteten Fäden in sterilem Wasser zu erreichen. Diese einfache Methode hat sich praktisch vielfach bewährt. Man muß aber bei Ausführung von



wissenschaftlichen, und insbesondere von vergleichenden Versuchen im Auge behalten, daß z. B. durch bloßes Abspülen der Fäden nie eine vollständige Entfernung des Desinfiziens erreicht wird, wodurch natürlich das Resultat beeinflußt werden kann.

GEPPERT (5) wandte das Testmaterial in Form von Emulsionen an; er schwemmte Bakterien mit physiologischer Kochsalzlösung auf und setzte sie in diesem Zustande für gewisse Zeiten der Einwirkung des Desinfiziens aus. Immerhin darf auch die Aufschwemmung in Wasser resp. in physiologischer Kochsalzlösung nicht als ein für das Bakterienleben vollkommen gleichgültiger Akt betrachtet werden. Weitere Schwierigkeiten ergibt die Herstellung homogener Emulsionen. In physikalischer Beziehung schlägt GEPPERT die sog. „Kochprobe“ zur Kontrolle für das Maß der Widerstandsfähigkeit einer Sporensuspension vor; er zieht diese Probe der Prüfung im Wasserdampf vor, da bei letzteren Verfahren infolge ungleichmäßiger Durchfeuchtung der Objekte auch ungleichmäßige Resultate sich ergeben.

Sehr groß ist nach der Ansicht vieler Autoren der Unterschied zwischen der Einwirkung trockener und feuchter Hitze. Die feuchte Hitze wirkt umso intensiver, je mehr sie sich dem Zustand vollständiger Sättigung nähert. Ihr desinfektorischer Effekt beruht darauf, daß die Keime zunächst durch Wasserzufuhr eine Quellung erfahren und hierauf der Gerinnung unterliegen.

Über die Sorgfalt, mit welcher Wärmeresistenzversuche ausgeführt werden müssen, wenn man dabei vergleichbare Werte erhalten will, machen FORSTER und v. GENIUS (6) äußerst zutreffende Bemerkungen. So erklärt v. GENIUS, daß ungleichmäßige Resultate schon dadurch allein entstehen können, daß nach Einführen des Platindrahtes in die erwärmte Bakterienaufschwemmung infolge stärkerer Bewegung Keime verspritzt und an die oberen, nicht in gleichem Maße erhitzten Röhrchenteile deponiert werden, von wo sie in lebensfähigem Zustande gelegentlich wieder in das erwärmte Medium und von da bei der Entnahme weiterer Proben in die Nährböden übertragen werden können.

Es würde zu weit führen an dieser Stelle alle Faktoren, die bei Resistenzbestimmungen in Frage kommen, anzuführen. Ich möchte nur noch einmal auf die bekannte Tatsache aufmerksam machen, daß bei solchen Prüfungen schon kleine Fehlerquellen genügen, um das Resultat wesentlich zu beeinflussen.

Von Herrn Prof. KOLLE, Direktor des hygienisch-bakteriologischen Instituts, war mir nun die Aufgabe gestellt, unter Zugrundelegung der besprochenen Anschauungen und Methoden, über die Resistenz von Staphylokokkenstämmen verschiedener Provenienz (Staphylococcus aureus), die bekanntlich zu den widerstandsfähigsten vegetativen Formen



der Bakterien gehören, weitere Studien zu erheben und zwar in Anlehnung an die Ergebnisse, die bei den Untersuchungen von Milzbrandbazillen und deren Sporen gewonnen wurden.

Bevor ich zu meinen Beobachtungen über Staphylokokken übergehe, seien noch einige Angaben über die Resistenzverhältnisse bei Milzbrand angeführt, dessen Sporen, wie schon erwähnt, zu den widerstandsfähigsten pathogenen Keimen gehören, weshalb sie auch bei Resistenzprüfungen als das Testobjekt par exellence betrachtet werden.

Die Widerstandsfähigkeit der Milzbrandsporen ist eine sehr verschiedene.

Es ist das Verdienst von v. Esmarch (2), wohl als erster auf die Differenzen, die sich in Bezug auf die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Milzbrandstämme ergeben, die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben. Doch spielen auch hier, wie Otsuki (7) zeigt, die Provenienz der Sporen und das Medium, in welchem sie enthalten sind, eine wichtige Rolle. Daraus erklärt sich die außerordentliche Verschiedenheit der Angaben über die Abtötung von Milzbrandbazillen.

R. Koch (4) fand Milzbrandsporen in 5 proz. Karbolsäure nach 2 Tagen abgetötet. Nach Guttmann (8) dagegen waren sie nach 37 Tagen, nach Fraenkel (9) sogar nach 40 Tagen noch lebend; v. Esmarch (2) fand einige Proben nach 4 Tagen abgetötet, während einige Testobjekte, die von einem andern Milzbrandstamme gewonnen waren, sich noch nach 40 Tagen entwicklungsfähig zeigten.

Auch der Einwirkung des Wasserdampfes widerstanden nach v. Esmarch's Ermittlungen die einzelnen Sporenproben, je nach ihrer Abstammung, verschieden lange Zeiten, die zwischen 2—12 Minuten schwankten. Daß ferner bei ein und demselben Sporenmaterial, d. h. Abkömmlingen des gleichen Stammes, die einzelnen Sporenindividuen sich durch ihre Widerstandsfähigkeit recht erheblich unterscheiden können, ist in den Arbeiten von Krönig und Paul (3) und von Geppert (5) hervorgehoben worden. Geppert stellte fest, daß Milzbrandemulsionen sich in der Regel gegenüber Desinfizientien weit resistenter verhalten als an Seidenfäden angetrocknete Sporen.

Otsuki (7) vermochte ferner auf Grund umfangreicher experimenteller Prüfungen den Nachweis zu erbringen, daß die Beschaffenheit der Objekte, an denen die Sporen angetrocknet sind, ihre Widerstandsfähigkeit in nicht unbeträchtlichem Maße beeinflussen.

Aus der Literatur seien noch für Milzbrand folgende Resistenzbestimmungen angeführt:

Roux und Chamberland (10) hatten zur Abtötung von Milzbrandbazillen bei einer Temperatur von 55° 40 Minuten nötig, während Weil (11)



nur $5^1/_2$ Minuten bei 66°, 3 Minuten bei 75° und 1 Minute bei 80° gebrauchte.

Milzbrandsporen sterben in erhitzter trockener Luft von 140° erst nach 3 Stunden ab. KOCH und WOLFFHUEGEL (12) töteten Milzbrandsporen im Wasserdampf innerhalb 10 Minuten, dagegen waren bei strömendem Dampf von 100° nur 5 Minuten notwendig.

GEPPERT (5) fand Milzbrandsporen im siedenden Wasser nach 5 Minuten noch entwicklungsfähig.

Über die Resistenz von Staphylokokken liegen in der Literatur sehr widersprechende Angaben vor, wenn auch alle Autoren darin übereinstimmen, daß die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Staphylokokkenstämme unter einander variiert.

So berichtet FICKER (1) z. B., daß er im allgemeinen bei 2—3 stündiger Einwirkung eine Temperatur von 52°—53° Abtötung erzielte und nur einmal bei einem Stamme auch nach vierstündiger Einwirkung derselben Temperatur noch Wachstum erhielt.

Nach STERNBERG (13) genügen bei 52° 10 Minuten, bei 80° = $1^1/_2$ Minuten zur Abtötung von Staphylokokken.

NEISSER und LIPSTEIN (14) fanden, daß für fünf Stämme eine $^1/_2$ stündige Erwärmung auf 60°, für einen 6. Stamm eine dreiviertelstündige Einwirkung der gleichen Temperatur zur Abtötung genügte.

v. LINGELSHEIM (15) erhielt ganz andere Resultate. Bei seinen drei Stämmen genügte die einstündige Einwirkung von 60° niemals zur Abtötung. Ein Stamm wurde erst durch 10 Minuten lange Erwärmung auf 80°, der zweite durch einstündige Erwärmung auf 70°, der dritte durch eine $^1/_2$ stündige Einwirkung der gleichen Temperatur abgetötet.

LUEBBERT (16) hat zuerst die Verschiedenheit der Wärmeresistenz studiert und gefunden, daß die Art des verwendeten Mediums von großer Bedeutung ist. So erlagen in Wasser aufgeschwemmte Staphylokokken schon der $^1/_2$ stündigen Einwirkung von 50°, während an Seidenfäden angetrocknete Kulturen des gleichen Stammes noch eine einstündige Erwärmung auf 60° ertrugen. Von Bedeutung für die Abtötung ist auch hier — außer der besonderen Resistenz des Stammes — einmal die Konzentration, ferner das Milieu (ob in Wasser, Gelatine oder in Eiter suspendiert) und schließlich der Umstand, ob es sich um feuchte oder trockene Kokken handelt.

Die Resistenz der Staphylokokken gegenüber den gewöhnlichen Desinfektionsmitteln kann also im allgemeinen als eine ziemlich hohe bezeichnet werden, jedoch verhalten sich die einzelnen Stämme in dieser Beziehung sehr verschieden.

Neben dieser Verschiedenheit der Resistenz kommt es, wie oben auseinandergesetzt, noch hauptsächlich auf die Art und die Her-

stellung der Objekte an, da auch hier die Konzentration, das Alter der verwendeten Kulturen, das Medium und besonders der Trockenheitsgrad von Wichtigkeit ist. Was speziell letzteres betrifft, so scheint es, daß an Seidenfäden angetrocknete Kokken eine besonders starke Resistenz besitzen.

Sublimat wirkt noch in sehr starken Verdünnungen entwicklungshemmend. Anders verhält es sich mit der abtötenden Kraft des Sublimats. Entgegen manchen Angaben, daß eine 0,1 % = 1 ‰ Lösung in verhältnismäßig kurzer Zeit wirke, steht z. B. der Befund von Hanel 17), daß an Granaten angetrocknete Staphylokokken in einer 1 ‰ Sublimatlösung zur Abtötung erst nach 10 Minuten langer Einwirkung abgetötet wurden.

Ottaviano (18) gibt an, daß eine 1 ‰ Sublimatlösung die Kokken in 3—5 Stunden abtötet, während im Eiter enthaltene Kokken erst nach 13—16 Stunden der Einwirkung erlagen.

Diesen Beobachtungen schließen sich die Angaben von Neisser und Lipstein (14) an, die einen Stamm nach ½ stündiger Einwirkung von 1 ‰ Sublimatlösung abgetötet sahen.

Das Formaldehyd ist ebenfalls ein stark entwicklungshemmendes Mittel; in einer Verdünnung von 1 : 5000 tritt kein Wachstum ein. Seine abtötende Kraft hingegen ist eine auffallend geringe, so daß eine 1 proz. Lösung erst in 45 Minuten, eine 1 ‰ Lösung erst in 24 Stunden (Blum (19) abtötend wirkt; selbst eine 5 proz. Lösung brauchte dazu 30—35 Minuten. An Seidenfäden angetrocknete Staphylokokken sollen nach Gegner (20) durch 2 proz. Formaldehydlösung schon in 1 Minute abgetötet werden.

R. Koch (4) hat schon im Jahre 1881 in seiner Arbeit über Desinfektion die desinfektorischen Eigenschaften des Thymols anerkannt. Den Beginn der Entwicklungshemmung fand er in einer Lösung einer 1 : 80000.

Auch Luebbert (16) hat die energische Wirksamkeit des Thymols hervorgehoben; nach ihm war die Entwicklungshemmung gegenüber Staphylokokken in einer Verdünnung von 1 : 10000 zu bemerken.

Nach Pane (21) erfolgt die Abtötung von Eiterkokken durch 0.1 proz. Thymollösung in 10—15 Minnten.

* * *

Der erste Teil der vorliegenden Versuche beschäftigt sich mit der Prüfung der Widerstandsfähigkeit von 12 verschiedenen Staphylokokkenstämmen gegenüber physikalischen Agentien, und zwar wurde das Testmaterial sowohl in Form von Bouillonemulsionen wie an Seidenfäden



angetrocknet geprüft. Die Prüfung der Emulsion geschah im Wasserbade bei einer Temperatur von 75° C. Zur Prüfung der an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken im strömenden Dampfe verwendete ich den OHLMÜLLER'schen Apparat, der bis jetzt ausschließlich bei der Resistenzbestimmung von Milzbrandsporen angewandt wurde.

Neben der Feststellung der Resistenz gegenüber physikalischen Einflüssen wurde, zweitens die Einwirkung einiger Chemikalien, wie Sublimat, Formaldehyd und Thymol gegenüber den einzelnen Stämmen geprüft, und zwar benutzte man dabei absichtlich nur schwach konzentrierte Lösungen der Desinfizientien, um möglichst vergleichbare Versuchsreihen zu gewinnen.

Die aus verschiedenen Krankheitsprodukten isolierten Staphylokokkenkulturen erhielt ich teilweise als Reinkultur durch die Güte des Instituts-Assistenten Herrn Dr. HECK, teilweise züchtete ich dieselben aus dem mir persönlich zur Verfügung gestellten Material.

I.

Prüfung der Widerstandsfähigkeit mittels physikalisch wirkender Kräfte.

Versuchs-Methoden.

A. Bei der Prüfung der Staphylokokken in Emulsionsform benutzte ich die von GEPPERT vorgeschlagene Methode der Erwärmung im Wasserbade; es handelt sich hier also um eine physikalische Methode mittels feuchter Hitze, ein Verfahren, das ja auch für die Desinfektionspraxis in erster Linie in Betracht kommt.

Als Wasserbad verwendete ich einen Kochtopf von ca. 30 cm Höhe, der fast bis zum Rande gefüllt und durch einen regulierbaren Brenner erhitzt wurde. Das Wasser wurde auf eine Temperatur von 75° C gebracht und dieselbe für die Dauer des ganzen Versuches konstant erhalten.

Tabelle I.

Gut gewachsene, 24 stündige Agar- bezw. Bouillonkulturen meiner 12 Stämme wurden in bestimmten Konzentrationen mit 10 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt und im Wasserbade der Einwirkung einer Temperatur von 75° C ausgesetzt. Nach verschiedenen Einwirkungszeiten, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 Minuten, entnahm ich mittels steriler Pipette 0.5 ccm dieser Aufschwemmung und impfte damit je ein Röhrchen Bouillon und eine Agarplatte, die während zweier Tage bei 37° im Brutschrank verblieben. Die Auszählung der



auf den Plattenkulturen zur Entwicklung gelangten Keime gestaltete sich in üblicher Weise.

Meine ersten Versuche hatten mir gezeigt, daß sich einerseits nach längerem Kochen am Meniskusrand der Flüssigkeit im Innern des Reagenzröhrchens leicht Kokkenmaterial ansetzt, das beim allmählichen Verdampfen des Wassers mit dem sinkenden Flüssigkeitsniveau an der Wandung des Röhrchens haften bleibt und infolgedessen der Einwirkung der Erwärmung entzogen wird. Andererseits gelangten durch das ständige Einführen der Pipette in das schmale Reagenzröhrchen leicht Keime an die oberen nicht so stark erhitzten Partien des Röhrchens, die wieder in die Aufschwemmung übertragen werden.

Aus diesen Gründen benutzte ich zur Aufnahme der zu erwärmenden Bakterienaufschwemmung weite Reagenzgläser von ca. 3 cm Durchmesser, die fast bis an den Rand in das Wasserbad versenkt und der Einwirkung der Wärme unter ständigem, gleichmäßigen Hin- und Herbewegen ausgesetzt wurden.

Die einzelnen, zur Prüfung gelangten Konzentrationen wurden wie folgt hergestellt:

a) 1 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur mit 10 ccm steriler Bouillon verdünnt.

b) 1 Öse einer 24 stündigen Agarkultur mit 10 ccm steriler Bouillon verdünnt.

c) 1 ganze 24 stündige Agarkultur wurde mit 10 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt.

Gleichzeitig erfolgte jedesmal die Impfung von Kontrollkulturen, die mit dem aufgeschwemmten Material vor der Desinfektion in gleicher Weise beschickt wurden.

Tabelle II.

B. In diesem Teil meiner Arbeit wurde die Resistenz meiner 12 Stämme — an Seidenfäden angetrocknet — gegenüber strömendem Dampf geprüft. Zur Imprägnierung der Fäden wurden die gleichen Bakterienkonzentrationen wie oben angegeben benutzt:

a) 1 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur in 10 ccm Bouillon,

b) 1 Öse einer 24 stündigen Agarkultur in 10 ccm Bouillon,

c) 1 ganze Agarkultur in 10 cm Bouillon.

Mit diesen Emulsionen wurden 1 cm lange, mitteldicke, sterilisierte Seidenfäden während $^3/_4$ Stunden imbibiert und sodann in sterilen Gefäßen über Schwefelsäure im Exsikkator getrocknet. Die Prüfung des so behandelten Testmaterials geschah im Ohlmüller'schen Apparat. Nach 2, 5, 8, 10, 15, 18, 20 und 25 Minuten Einwirkung der Wasser-



dämpfe wurden je zwei Seidenfäden entnommen und in Agar bezw. Bouillon verimpft. Der Wasserdampf entwickelte sich entsprechend dem damaligen Stande des Barometers schon bei 98° C.

Das Prinzip des OHLMÜLLER'schen Apparates besteht darin, daß in einem bis zur Hälfte mit Wasser gefüllten Erlenmeyerkolben Wasser zum Sieden gebracht wird. Der Hals des Kolbens erweitert sich in ein wagerecht liegendes Glasrohr, das an der einen Seite durch ein Thermometer abgeschlossen ist. In dem anderen verbreiteten Ende des Glasrohres ist ein Sieb angebracht, auf dem die Testobjekte exponiert werden. Der im Kolben sich entwickelnde Wasserdampf entweicht durch das Sieb und wirkt auf das Testmaterial ein. Nachstehend sind die einzelnen Versuchsreihen zusammengestellt.

Tabelle I.

Stamm	Verdünnung a)		Verdünnung b)		Verdünnung c)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	25 Min. — 0	25 Min. — 0	35 Min. — 0	35 Min. — 0	50 Min. — 0	50 Min. — 0
II	15 „ — 0	15 „ — 0	20 „ — 0	20 „ — 0	35 „ — 0	35 „ — 0
III	30 „ — 0	30 „ — 0	40 „ — 0	40 „ — 0	60 „ — 0	60 „ — 0
IV	25 „ — 0	25 „ — 0	30 „ — 0	30 „ — 0	50 „ — 0	50 „ — 0
V	20 „ — 0	20 „ — 0	30 „ — 0	30 „ — 0	45 „ — 0	45 „ — 0
VI	20 „ — 0	20 „ — 0	30 „ — 0	30 „ — 0	40 „ — 0	40 „ — 0
VI	15 „ — 0	15 „ — 0	20 „ — 0	20 „ — 0	40 „ — 0	40 „ — 0
VIII	15 „ — 0	15 „ — 0	20 „ — 0	20 „ — 0	35 „ — 0	35 „ — 0
IX	20 „ — 0	20 „ — 0	30 „ — 0	30 „ — 0	45 „ — 0	45 „ — 0
X	25 „ — 0	25 „ — 0	30 „ — 0	30 „ — 0	45 „ — 0	45 „ — 0
XI	20 „ — 0	20 „ — 0	30 „ — 0	30 „ — 0	50 „ — 0	50 „ — 0
XII	20 „ — 0	20 „ — 0	25 „ — 0	25 „ — 0	40 „ — 0	40 „ — 0

Sämtliche Kontrollen: Agar zahllose Col. Bouillon: trüb. 0 bedeutet kein Wachstum. Provenienz der Stämme II und VIII = Angina; Provenienz des Stammes VII = Osteomyelitis; der Stämme I, III, IV, V, VI, IX, X, XI, XII = Eiter.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß einerseits unter den einzelnen Stämmen und den verschiedenen Verdünnungen eine Verschiedenheit in der Resistenz besteht, die bei der stärksten Konzentration zu einer Differenz von 25 Minuten führt. Andererseits ergeben sich daraus, daß bei den drei Konzentrationen eines jeden Stammes zeitliche Unterschiede in der Abtötung der Bakterien, die zwischen 20 Minuten bis 30 Minuten schwanken, vorhanden sind. Damit ist wieder die Tatsache bestätigt worden, daß die Resistenz der Staphylokokken von der Konzentration der Aufschwemmung abhängt und die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Stämme eine verschiedene ist.

Die Resultate, die mit den Bouillonkulturen erhalten wurden, stimmten mit den Ergebnissen der Agarkulturen überein, nur daß die Bouillon in entsprechenden Fällen gemäß der Natur des Substrates schon

nach 24 Stunden durch Bakterienwachstum getrübt erschien, während die Agarplatten nach der gleichen Zeit nur spärliche Kolonien aufwiesen.

Vergleicht man die einzelnen Stämme untereinander, so sieht man, daß Stamm III am resistentesten sich erwiesen hat; hier bedurfte es einer Einwirkung von 30 bezw. 40—60 Minuten, je nach der Art der Konzentration, um sämtliche Keime abzutöten. Die Stämme II und VIII zeigten die geringste Resistenz, da sie sogar in der stärksten Konzentration bereits nach 25 Minuten abgetötet wurden. Die Zeit, innerhalb welcher die Abtötung der übrigen Stämme erfolgte, schwankte in den Grenzen, die bei Stamm III und Stamm II bezw. VIII festgestellt wurden.

Zum Zwecke der Orientierung über die allmähliche Abnahme der Keime nach verschiedenen Einwirkungszeiten, lasse ich nach jeder Tabelle das Protokoll eines Versuches in seiner gesamten Anordnung und mit den Resultaten der Keimzählung folgen; sämtliche Versuchsprotokolle mitzuteilen, scheint überflüssig.

Tabelle I.

Stamm I.

Kontrolle: Agar zahllose Col. Bouillon: trüb.

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
a)	2 Min.	145	trüb
	5 „	110	„
	10 „	68	„
	15 „	29	„
	20 „	11	„
	25 „	0	klar
	30 „	0	„

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
b)	2 Min.	415	trüb
	5 „	312	„
	10 „	208	„
	15 „	135	„
	20 „	81	„
	25 „	42	„
	30 „	15	„
	35 „	0	klar
	40 „	0	„

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
c)	2 Min.	3500	trüb
	5 „	2925	„
	10 „	1870	„
	15 „	1220	„
	20 „	918	„
	25 „	785	„
	30 „	370	„
	35 „	164	„
	40 „	72	„
	45 „	26	„
	50 „	0	klar
	55 „	0	„
	60 „	0	„

Die allmähliche wie regelmäßige Abnahme der Keimzahl nach bestimmter Einwirkungsdauer läßt die Versuche als exakt erscheinen. Dies ist wohl nicht zum geringsten Teil dem Umstand zuzuschreiben, daß die Bakterien durch das beständige, vorsichtige Schütteln gleichmäßig in dem Medium verteilt waren.



Tabelle II.

Stamm	Verdünnung a)		Verdünnung b)		Verdünnung c)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	8 Min. = 0	8 Min. = 0	10 Min. = 0	10 Min. = 0	18 Min. = 0	18 Min. = 0
II	5 „ = 0	5 „ = 0	8 „ = 0	8 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0
III	10 „ = 0	10 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0	20 „ = 0	20 „ = 0
IV	8 „ = 0	8 „ = 0	10 „ = 0	10 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0
V	8 „ = 0	8 „ = 0	10 „ = 0	10 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0
VI	8 „ = 0	8 „ = 0	10 „ = 0	10 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0
VII	8 „ = 0	8 „ = 0	10 „ = 0	10 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0
VIII	5 „ = 0	5 „ = 0	8 „ = 0	8 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0
IX	8 „ = 0	8 „ = 0	10 „ = 0	10 „ = 0	18 „ = 0	18 „ = 0
X	8 „ = 0	8 „ = 0	10 „ = 0	10 „ = 0	18 „ = 0	18 „ = 0
XI	10 „ = 0	10 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0	18 „ = 0	18 „ = 0
XII	8 „ = 0	8 „ = 0	10 „ = 0	10 „ = 0	15 „ = 0	15 „ = 0

0 = Sterilität.

Auch aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß sich gewisse Differenzen zwischen den einzelnen Stämmen bezw. ihren Konzentrationen geltend machen.

Stamm III zeigt sich wieder als der resistenteste, Stamm II und VIII sind schon nach 5 Minnten bezw. 8 Minuten abgetötet, während die stärkste Verdünnung von Stamm II bezw. VIII und die übrigen Stämme teilweise sich gleich verhalten, teilweise eine größere Resistenz aufweisen.

Tabelle II.

Stamm I.

Kontrolle: Agar zahllose Col. Bouillon: trüb.

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
a)	2 Min.	21	trüb
	5 „	6	„
	8 „	0	klar
	10 „	0	„
	15 „	0	„

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
b)	2 Min.	35	trüb
	5 „	18	„
	8 „	4	„
	10 „	0	klar
	15 „	0	„
	18 „	0	„
	20 „	0	„

	Einwirkungsdauer:	Agar:	Bouillon:
c)	2 Min.	115	trüb
	5 „	86	„
	8 „	47	„
	10 „	26	„
	15 „	9	„
	18 „	0	klar
	20 „	0	„
	25 „	0	„

II.

Prüfung der Widerstandsfähigkeit mittels einiger chemischer Agentien.

Mit Rücksicht darauf, daß Staphylokokken als Testobjekte zur Prüfung von Desinfektionsapparaten und chemischen Mitteln vielfach zur Verwendung kommen, erschien es mir von Wert, Resistenzversuche mit den 12 Stämmen in verschiedenen Konzentrationen auch gegenüber chemischen Desinfektionsmitteln anzustellen.

Um eine bessere Beobachtung über das allmähliche Absterben bezw. über die Zahl der zum Wachsen gelangten Keime zu ermöglichen, wurden nur sehr schwach konzentrierte Desinfektions-Lösungen verwendet. Die ersten Bestimmungen wurden mit 0.25 ‰ = 1:4000 Sublimatlösung vorgenommen; darauf folgte die Prüfung der Resistenz der 12 Stämme gegenüber 0.33 $^1/_3$ Proz. = 1:300 Formaldehydlösung und 0.5 ‰ = 1:2000 Thymollösung. Es sei hier gleich bemerkt, daß sowohl bei Sublimat wie bei Formaldehyd in den ersten 24 Stunden der Bebrütung bei 37° sich starke entwicklungshemmende Einflüsse geltend machten und die betreffenden Kulturen entweder gar keine Entwicklung oder nur Wachstum von wenigen Kolonien aufwiesen. Eine volle Entwicklung trat erst nach 48 Stunden ein. Auch die Bouillonkulturen verhielten sich ähnlich. Mit Rücksicht auf diese Verhältnisse erstreckte sich die Beobachtung der betreffenden Kulturen auf eine Zeitdauer von mehreren Tagen.

Meine Beobachtungen lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

I. Die erste Gruppe, die in den Tabellen III, IV und V wiedergegeben ist, enthält die Versuche über die Einwirkung der genannten chemischen Agentien auf Bouillonemulsionen meiner 12 Staphylokokkenstämme.

Die Anordnung dieser Versuchsreihe war folgende:

Gut gewachsene Agarkulturen werden mit 10 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt und davon

1. 0.5 ccm mit 10 ccm 0.25 proz. Sublimatlösung versetzt
2. 1.0 „ „ 10 „ 0.25 „ „ „
3. 2.5 „ „ 10 „ 0.25 „ „ „

Nach verschiedenen Zeiten, 30, 60, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 205, 210 Minuten, wurden 0.5 ccm dieser Mischung entnommen, in Agar bezw. in Bouillon verimpft und 48 Stunden bei 37° belassen.

In gleicher Weise erfolgt die Prüfung der 0.33 $^1/_3$ proz. Formaldehyd- bezw. 0.5 ‰ Thymollösung.



Tabelle III.

Sublimateinwirkung (auf Emulsionen).

Stamm	Verdünnung 1)		Verdünnung 2)		Verdünnung 3)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	165 Min. = 0	165 Min. = 0	180 Min. = 0	180 Min. = 0	210 Min. = 0	210 Min. = 0
II	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
III	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
IV	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
V	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VI	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VII	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VIII	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
IX	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
X	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	195 „ = 0	195 „ = 0
XI	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
XII	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0

Tabelle III.

Stamm I.

Kontrolle: Agar zahllose Col. Bouillon: trüb.

a)

Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
30 Min.	1200	trüb
60 „	918	„
90 „	625	„
105 „	410	„
120 „	290	„
135 „	140	„
150 „	12	„
165 „	0	klar
180 „	0	„

b)

Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon
30 Min.	1850	trüb
60 „	1520	„
90 „	1035	„
105 „	810	„
120 „	620	„
135 „	418	„
150 „	190	„
165 „	47	„
180 „	0	klar
195 „	0	„

c)

Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
30 Min.	unzählbar	trüb
60 „	1950	„
90 „	1580	„
105 „	1200	„
120 „	1012	„
135 „	790	„
150 „	530	„
165 „	395	„
180 „	188	„
195 „	18	„
210 „	0	klar.

II. In der zweiten Gruppe meiner Versuche, Tabelle VI, VII, VIII umfassend, wurden 1 cm lange, sterile Seidenfäden in Staphylokokken-Bouillonaufschwemmungen verschiedener Konzentration zirka $^3/_4$ Stunden zum Zwecke der Imprägnierung liegen gelassen und hierauf im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

Tabelle IV.

Formaldehydlösung 0.33 $^{1}/_{3}$ Proz. (Einwirkung auf Emulsionen).

Stamm	Verdünnung 1)		Verdünnung 2)		Verdünnung 3)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	150 Min. = 0	150 Min. = 0	165 Min. = 0	165 Min. = 0	195 Min. = 0	195 Min. = 0
II	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
III	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	195 „ = 0	195 „ = 0
IV	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
V	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
VI	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
VII	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VIII	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
IX	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
X	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
XI	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
XII	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0

Min. = Minuten. 0 = Sterilität.

Tabelle V.

Thymollösung 0.5 ‰ (Einwirkung auf Emulsionen).

Stamm	Verdünnung 1)		Verdünnung 2)		Verdünnung 2)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	120 Min. = 0	120 Min. = 0	135 Min. = 0	135 Min. = 0	150 Min. = 0	150 Min. = 0
II	105 „ = 0	105 „ = 0	120 „ = 0	120 „ = 0	135 „ = 0	135 „ = 0
III	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
IV	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
V	120 „ = 0	120 „ = 0	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0
VI	120 „ = 0	120 „ = 0	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0
VII	120 „ = 0	120 „ = 0	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0
VIII	105 „ = 0	105 „ = 0	120 „ = 0	120 „ = 0	135 „ = 0	135 „ = 0
IX	120 „ = 0	120 „ = 0	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0
X	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
XI	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	165 „ = 0	165 „ = 0
XII	120 „ = 0	120 „ = 0	135 „ = 0	135 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0

Zur Anwendung gelangten folgende Verdünnungen:

α) 1 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur in 10 ccm Bouillon
β) 1 Öse „ 24 „ Agarkultur „ 10 „ „
γ) 1 ganze 24 „ „ „ 10 „ „

Die in dieser Weise vorbereiteten Seidenfäden wurden in 0.25 ‰ Sublimatlösung eingebracht und nach 40, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 Minuten Einwirkung je 1 Faden in Agar, bezw. in Bouillon verimpft.

Zwecks Entfernung des an den Seidenfäden anhaftenden Desinfiziens wurden dieselben vor der Verimpfung mehrmals mit sterilem Wasser abgespült.

Die Tabellen VI, VII, VIII enthalten die Ergebnisse dieser Versuche.

Tabelle VI.

Sublimatlösung 0.25 ‰ (Einwirkung auf Seidenfäden).

Stamm	Verdünnung α)		Verdünnung β)		Verdünnung γ)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	150 Min. = 0	150 Min. = 0	180 Min. = 0	180 Min. = 0	210 Min. = 0	210 Min. = 0
II	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
III	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
IV	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
V	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VI	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VII	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
VIII	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
IX	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
X	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
XI	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
XII	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0

Sämtliche Kontrollen: Agar, zahllose Col. Bouillon, trüb.

Tabelle VI.

Stamm I.

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
α)	30 Min.	820	trüb
	60 „	495	„
	90 „	292	„
	120 „	72	„
	150 „	0	klar
	180 „	0	„

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
β)	30 Min.	1210	trüb
	60 „	825	„
	90 „	510	„
	120 „	280	„
	150 „	68	„
	180 „	0	klar
	210 „	0	„

	Einwirkungsdauer.	Agar.	Bouillon.
γ)	30 Min.	unzählbar	trüb
	60 „	1418	„
	90 „	815	„
	120 „	485	„
	150 „	295	„
	180 „	65	„
	210 „	0	klar
	240 „	0	„

Tabelle VII.

Formaldehydlösung 0.33⅓ Proz. (Einwirkung auf Seidenfäden).

Stamm	Verdünnung α)		Verdünnung β)		Verdünnung γ)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	150 Min. = 0	150 Min. = 0	180 Min. = 0	180 Min. = 0	210 Min. = 0	180 Min. = 0
II	120 „ = 0	110 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
III	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
IV	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
V	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VI	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VII	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
VIII	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
IX	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
X	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
XI	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0
XII	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	210 „ = 0	210 „ = 0

Sämtliche Kontrollen: Agar, zahllose Col. Bouillon, trüb.

Tabelle VIII.

Thymollösung 0.5 ‰ (Einwirkung auf Seidenfäden).

Stamm	Verdünnung α)		Verdünnung β)		Verdünnung γ)	
	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
I	120 Min. = 0	120 Min. = 0	150 Min. = 0	150 Min. = 0	180 Min. = 0	180 Min. = 0
II	90 „ = 0	90 „ = 0	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0
III	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	150 „ = 0
IV	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
V	90 „ = 0	90 „ = 0	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0
VI	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VII	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
VIII	90 „ = 0	90 „ = 0	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0
IX	90 „ = 0	90 „ = 0	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0
X	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
XI	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0
XII	120 „ = 0	120 „ = 0	150 „ = 0	150 „ = 0	180 „ = 0	180 „ = 0

Kontrollen: Agar, zahllose Col. Bouillon, trüb.

Eine Durchsicht der Tabellen III, IV, V und VI, VII, VIII ergibt, daß wohl immerhin ein wesentlicher Unterschied in der Resistenz zwischen den einzelnen Konzentrationen eines Stammes und unter den einzelnen Stämmen selbst vorhanden ist. Zieht man jedoch die schwache Konzentration der angewandten chemischen Lösungen in Betracht, so hätte man eigentlich bedeutendere Differenzen erwarten können, ähnlich wie sie bei den Untersuchungen von Milzbrand gefunden worden sind.

Bei allen Versuchen tritt zu Tage, daß die Konzentration der Bakterienaufschwemmung einen wesentlichen Faktor der Resistenzbestimmung darstellt; es kann dieser Umstand beim gleichen Stamm Differenzen bis zu 45 Minuten bedingen, wenn die Untersuchung an feuchtem Material vorgenommen wird und zu Unterschieden bis zu 60 Minuten führen, wenn die Prüfung an trockenem Material erfolgt.

Man kann die Resultate der chemischen Prüfung im einzelnen nicht mit den Ergebnissen der physikalischen Prüfung vergleichen; denn bei den chemischen Versuchen liegen die Grenzen, welche den Zeitpunkt der völligen Abtötung bestimmen, zu weit auseinander, während bei der physikalischen Prüfung die Einwirkungsdauer eine viel geringere ist. Im allgemeinen führen beide Prüfungen zu dem Resultat, daß bestimmte Staphylokokkenstämme eine verschiedene Resistenz besitzen; so haben z. B. die Stämme I, III, IV, XI bei beiden Prüfungsarten am längsten Widerstand geleistet, während die Resistenz der Stämme II und VIII eine bedeutend geringere war.

Wiewohl sich bei genauer Zusammenfassung meiner Resultate die Tatsache konstatieren läßt, daß die Lebensenergie verschiedener Staphylokokkenstämme gegenüber der Einwirkung physikalischer und chemischer Agentien analoge Verschiedenheiten aufweist, kann man doch nicht ohne

weiteres einen Vergleich mit Milzbrandsporen ziehen, bei denen bekanntlich noch erheblich größere Resistenzunterschiede gefunden wurden.

Für die Zwecke wissenschaftlicher Vergleichung muß unbedingt gefordert werden, daß bei der Prüfung von Desinfektionsapparaten und desinfizierenden Flüssigkeiten nicht einseitig vorgegangen werde, und daß man sich dabei nicht mit der Einwirkung eines chemischen Mittels auf beliebige Staphylokokken begnügen darf. Vielmehr ist es nötig, die als Testmaterial bei Prüfung eines Desinfektionsmittels oder eines Apparates verwendeten Staphylokokken vorher bezüglich ihrer Resistenz gegenüber strömendem Dampfe und den gebräuchlichen Chemikalien mittels einer wissenschaftlich einwandfreien Methode zu untersuchen, damit schließlich vergleichbare Werte gewonnen werden.

Schlußfolgerungen.

1. Die aus Staphylokokkeninfektionen beim Menschen isolierten Staphylokokkenstämme besitzen Unterschiede in der Resistenz gegenüber einer Temperatur von 75° C.

2. Der Ohlmüller'sche Apparat erwies sich zur Bestimmung der Resistenzverschiedenheiten gegenüber strömendem Dampf als besonders geeignet. Auch hier zeigen sich Differenzen in der Resistenz.

3. Sowohl bei den physikalischen, wie bei den chemischen Versuchen, ist für die Dauer der Abtötung vor allen Dingen die Konzentration der Aufschwemmung von großem Einfluß; je konzentrierter die Aufschwemmung, desto größer ist die Resistenz.

4. Wenn man die Verdünnungen der Desinfizientien so wählt, daß die Abtötung der Keime erst nach langer Zeit erfolgt, so treten die Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit verschiedener Stämme besonders deutlich hervor.

5. Annähernd so große Unterschiede in der Resistenz gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen, wie sie z. B. bei den Milzbrandsporen beobachtet werden, ließen sich bei den Staphylokokken nicht nachweisen.

6. Für genaue wissenschaftliche Prüfungen von Desinfektionsapparaten und Desinfizientien mittels der Staphylokokken ist es notwendig, die Resistenz der benutzten Stämme auch gegenüber der Erwärmung auf bestimmte Temperaturen und gegenüber strömendem Dampf zu prüfen.



Zum Schluß gestatte ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kolle für die Überlassung des Themas und für die Leitung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Gleichzeitig danke ich den Herren Dr. Heller und Dr. Tomarkin für liebenswürdige Hilfe.

Literaturangaben.

1. Fickert, Zeitschrift für Hygiene, Band 29. 1889.
2. v. Esmarch, Zeitschrift für Hygiene, Band 5.
3. Paul & Krönig, Zeitschrift für Hygiene, Band 25.
4. Robert Koch, Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1881, Band 1.
5. Geppert, Berliner klinische Wochenschrift, Band 11. 1890.
6. Forster und v. Genius, Archiv für Hygiene, Band 9.
7. Otsuki, Dissertation, Halle 1899.
8. Guttmann, Deutsche medizinische Wochenschrift 1896.
9. Fränkel, Hygienische Rundschau 1894.
10. Roux und Chamberland, Annales Pasteur 1882, 1888.
11. Weil, Zeischrift für Bakteriologie, Nr. 11.
12. Koch und Wolffhügel, Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Band 1.
13. Sternberg, Baumgartens Jahresberichte, Band 3. 1887.
14. Neisser und Lipstein, Handbuch.
15. v. Lingelsheim, Ätiologie und Therapie der Staphylokokken-Infektion, Wien 1900.
16. Lübbert, Biologische Spaltpilzuntersuchungen.
17. Hanel, Beiträge zur klinischen Chirurgie, Band 26.
18. Ottaviono, Ref. Baumgartens Jahresberichte, Band 28.
19. Blum, Münchener medizinische Wochenschrift, 1893, 1894.
20. Gegner, Münchener medizinische Wochenschrift, 1893, Nr. 32.
21. Pane, Referent Baumgartens Jahresbericht, 1890.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.]

Über die durch säurefeste Bakterien hervorgerufene diffuse Hypertrophie der Darmschleimhaut des Rindes.

(Enteritis hypertrophica bovis specifica.)

Von Dr. **K. F. Meyer.**

Pathologist in the Veterinary Bacteriological Division of the Department of Agriculture, Transvaal, Pretoria.

(Mit Tafel I—III und 1 Abbildung im Text.)

Im Herbst des Jahres 1906 lenkte die Publikation von Bang: „Chronische, pseudotuberkulöse Darmentzündung beim Rinde"[1]) allgemein die Aufmerksamkeit der Schweizer Bujatriker auf die in den Hügel- und Alpengegenden so häufig vorkommenden chronischen, unheilbaren und ätiologisch nur teilweise aufgeklärten Darmkatarrhe. Obschon Borgeaud[2]) festgestellt hatte, daß in der Schweiz eine eigenartige, durch säurefeste, kurze Stäbchen hervorgerufene Darmhypertrophie vorkommt, die mit chronischen, unstillbaren Durchfällen verbunden ist, so fehlte es doch an Daten, die das Auftreten und die Verbreitung in den einzelnen Kantonen klargelegt und daraus in erweitertem Maße Rückschlüsse auf die Epidemiologie der Krankheit gestattet hätten, ganz abgesehen davon, daß Hinweise auf ihre nationalökonomische Bedeutung gänzlich fehlten. Weit wichtiger erscheint aber dem Bakteriologen und Hygieniker die Eigenart des gefundenen Bazillus, seine verwandtschaftliche Stellung im System der „Säurefesten", vornehmlich seine Beziehungen zur Tuberkulose, seine Identität oder Nichtidentität mit dem Tuberkuloseerreger. An der Beantwortung dieser Frage haben sich schon verschiedene Forscher mit wechselnden Ergebnissen beschäftigt. Ihre Arbeiten sollen später im Zusammenhang näher beleuchtet werden.

[1]) Berliner tierärztliche Wochenschrift, Jahrgang 1906, Nr. 42, S. 759, Autorreferat.

[2]) Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 1905, Bd. 47, Heft 5, u. Progrès vét. 25. Mars 1906, p. 205. Contribution à l'étude de l'entérite chronique des bovidés.



Es sei hier nur erwähnt, daß die eingangs genannte Publikation von BANG neue Gesichtspunkte in diese unaufgeklärte Materie brachte und daher zum Ausgangspunkt zahlreicher Untersuchungen wurde.

Die nachfolgenden Ausführungen erstrecken sich auf ein Beobachtungsmaterial, das ich vom Herbst 1906 bis zum Herbst 1908 in vollständig ausgeführten und nach allen Richtungen hin ergänzten Krankengeschichten mit zugehörigen Sektionsbefunden schriftlich niedergelegt habe; sie sollen später in extenso wiedergegeben werden. Dazu kommen noch vereinzelte Untersuchungsergebnisse, die teils mündlichen Mitteilungen von Kollegen, teils dem Journal des veterinär-pathologischen Institutes entstammen. Obschon ja die Krankheit in einzelnen Distrikten der Schweiz sehr verbreitet vorkommt, so ist es doch überaus schwierig, alle Momente einer gründlichen, klinischen Beobachtung und die Ergebnisse der Sektion persönlich zu überblicken. Da die Tiere manchmal in sehr abgelegenen Berggegenden standen, so gelang es nur äußerst selten, die modernen diagnostischen Untersuchungsmethoden im vollen Umfang in Anwendung zu bringen. Oft wurde auch eine Kuh, wenn sie klinisch genau untersucht worden und der Besitzer über den Zustand aufgeklärt war, schon am nächsten Tage durch einen Händler an ein weit abgelegenes Schlachthaus verkauft oder vom Besitzer selbst ohne Mitteilung verwertet, so daß das Material für die wissenschaftliche Verarbeitung vollkommen verloren war. Das sind alles Umstände, die sich im Laufe der Untersuchungen sehr unangenehm bemerkbar machten.

Begreiflicherweise umfaßt meine Erfahrung sowohl das klinische Bild, wie die Sektionen und bakteriologischen und pathologisch-histologischen Veränderungen.

Klinische Symptome.

Die Krankheitserscheinungen sind verschieden, je nachdem wir es mit beginnenden Erkrankungen, mit Exazerbationen oder mit Rezidiven zu tun haben. In allen Stadien weist der Kot eine von der Norm abweichende Beschaffenheit auf. Neben dem veränderten Aussehen der Dejekte fällt den Besitzern an den mit der Krankheit behafteten Tieren auch eine leichte Abmagerung auf. Die Kotentleerungen sind vermehrt, erfolgen aber meistenteils nur in kleinen Mengen und werden dabei im Bogen abgesetzt, oder der Kot kann in denjenigen Fällen, wo eine Mastdarmparese besteht, unwillkürlich über Damm und Wurflefzen hinunterlaufen. Dabei besudeln die Tiere die Sitzbeinhöcker, den Schwanz und die Hinterpartien der Sprunggelenke. Die Konsistenz des Kotes ist profus dünnbreiig bis ganz flüssig-wässerig, beim Aufschlagen auf die Erde

in viele tropfenartige Teilchen zerspritzend. Selten enthält der Kot größere Nahrungsschlacken und ist scheinbar gut verdaut. Die Farbe wechselt, doch beobachtet man häufig gelb-grünliche Tönung; Blutstreifen oder Schleimklumpen fehlen. In einigen Fällen enthielt der mit Wasser aufgeschwemmte Kot (Dekantiermethode zur Untersuchung auf Strongyliden) haselnuß- bis baumnußgroße, harte Kotklümpchen mit Schleim überzogen. In dem Überzug dieser Kügelchen konnten dann oft die säurefesten Bazillen nachgewiesen werden. Die Darmentleerungen bilden eine stark zerfließende Flade, die dann bei näherer Betrachtung „blattert", d. h. sehr viele stecknadelkopfgroße Bläschen enthält. Der Geruch ist immer ein stinkend fauliger (Skatol-Indol). Die Reaktion ist in der Mehrzahl der Fälle alkalisch. In den leichten Fällen, wo ein Stillstand der Erkrankung eintritt, wird man auch bei konsistenterem Kot durch den Geruch der Fäzes darüber unterrichtet, daß im Darm abnorme Eiweißzersetzungen stattfinden.

Die Freßlust ist immer mehr oder weniger beeinträchtigt; manchmal wird das Futter sehr gierig, oder dann wieder während mehreren Tagen sehr wählerisch und in verminderter Menge aufgenommen. Oft ist die Freßlust während der ganzen Dauer der Krankheit sehr stark vermindert, gegen das Ende sogar gänzlich unterdrückt. In mehr abortiven Fällen kann die Futteraufnahme eine normale bleiben.

Die Milchsekretion nimmt meistenteils parallel mit der Dauer des Durchfalls ab. Öfters sinkt sie in kurzer Zeit auf eine verschwindend kleine Menge hinab. Die Verminderung der Milchsekretion tritt meistenteils zur gleichen Zeit ein, wenn die Anzeichen der Abmagerung ausgeprägtere geworden sind.

Das Allgemeinbefinden ist nur in den subakuten und in den Endstadien der Rezidivfälle wesentlich getrübt. Temperaturerhöhungen beobachtet man in den gewöhnlich verlaufenden Fällen nie; es werden Rektaltemperaturen von 38.2—39.4° beobachtet. Kurz vor dem Tode, der infolge von Kachexie eintreten kann, fand ich einmal eine Temperaturerhöhung bis zu 40.3° (Fall 21). Die Hauttemperatur ist oft großen Schwankungen unterworfen. Man findet bald warme, bald kühle Hörner, stellenweise kühle Hautpartien in der Rücken- und Lendengegend. Die Haut ist immer leicht lederbündig, manchmal noch elastisch, läßt sich noch abheben, verschieben und in Falten legen, knackt dabei häufig. Das Haarkleid ist glanzlos, struppig und abstehend. Hautödeme am Triel und Kehlgang sind bei den typischen Fällen sehr selten.

Die Augen sind in die Höhlen zurückgesunken, die Augenlider immer leicht ödematös. An der Conjunctiva sclerae konstatiert man sehr selten eine leichte gelbliche Verfärbung.

Der Gang ist in den vorgeschrittenen Fällen immer kraftlos, die



einzelnen Körperbewegungen oft unkoordiniert, müde und matt: in kurzer Zeit tritt leichte Ermüdung ein. In den Stadien der Entkräftung liegen die Tiere viel, erheben sich nur mühsam, und wenn sie stehen, zeigen sie Muskelzittern. Die fühlbaren Lymphdrüsen sind oft leicht vergrößert. Im Anfang der Krankheit sind die Tiere munter, lebhaft. Oft sind die Tiere dann schreckhaft, weichen jeder Annäherung oder beim Anreden ängstlich aus, zerren und ziehen an den Halftern und erschweren die Untersuchung stark.

Die Herztöne sind meistenteils rhythmisch, nur in den Stadien der Abmagerung leicht pochend, arhythmisch, doch frei von endokardialen Geräuschen. Die Pulszahl wechselt zwischen 50—90 Schlägen pro Minute. Die Gefäßwandung ist nur in den Rezidiv- und den subakuten Fällen stark gespannt. Die Pulswelle ist dann kräftiger als normal. Als Regel habe ich nie, wie BANG angibt, einen kräftigeren Puls als normal angetroffen. Auffallend ist immer, auch in den leichteren Fällen, die große Anämie der sichtbaren Schleimhäute. Die Nasen-, Maul- und Scheidenschleimhaut sind manchmal beinahe weiß. Auch zeigt die Euterhaut oft ein starkes Verblassen.

Das Blut ist dabei immer hellrot, hat zuweilen einen leicht gelblichen Ton. Der Hämoglobingehalt ist stark vermindert (vide Fall 1, 2, 11b, 12), ja sogar einmal um 60 Proz. (der durchschnittliche Hämoglobingehalt mit dem SAHLI-GOWERS'schen Hämoglobinometer beträgt bei Simmenthaler Rindern 85—92°). In einigen Fällen wurde bei Blutuntersuchungen eine leichte Eosinophilie beobachtet, doch erwiesen sich die Tiere nachher als tuberkulös. Überhaupt sind nach UTENHÖFER[1]) die Eosinophilen des normalen Rinderblutes großen Schwankungen (2—15 Proz.) unterworfen, so daß auch hier eine leichte Vermehrung der azidophilen Zellen weder diagnostische Verwendung finden noch die erhoffte differentialdiagnostische Bedeutung erlangen kann.

Die Atmung geschieht in den Fällen, wo die Tiere frei von Tuberkulose befunden werden, meistenteils ruhig ohne Anstrengung, und es ist auf den beiden Lungenflügeln reines Vesikuläratmen hörbar. Bei Tieren, welche hochgradige Kachexie und Anämie aufweisen, ist sie leicht beschleunigt und angestrengt.

Die Freßlust ist, wie oben erwähnt, sehr verschieden; Lecksucht besteht selten. Nur vereinzelt ist ausgeprägtes oder auffallendes Durstgefühl vorhanden. Die Rumination ist unregelmäßig, meistenteils vermindert, sie wechselt zwischen 20—70 Kieferbewegungen pro bolo. Die Maulhöhle ist meistens etwas feucht, oft bemerkt man starkes Geifern, ganz vereinzelt ist der Geruch aus der Maulhöhle süßlich-fade.

[1]) Archiv f. prakt. u. wissenschaftliche Tierheilkunde, Bd. 33.



Der Bauchumfang ist verringert, die Tiere ziehen die Bauchmuskeln ein. Die oberen Flanken sind immer eingesunken, nur in Fällen, wo Strongylosis besteht, kommt leichte linksseitige Tympanitis vor. Die Pansenperistaltik ist kontinuierlich, doch weniger kräftig, und oft fehlt die richtige Pausierung. Der Inhalt ist immer elastisch. Die Bauchdecken sind leicht gespannt, Schmerz ließ sich in starkem Maße nur in einem Fall (6) in der Schaufelknorpelgegend auslösen; mehr oder weniger druckempfindlich kann die rechte Bauchdecke befunden werden. Flüssigkeitsansammlungen werden selten diagnostiziert. Die Darmperistaltik ist überaus rege; plätschernde, kollernde und polternde Geräusche sind hörbar. Kolikschmerzen sollen nach Aussage der Besitzer vorkommen, doch nur bei den Rezidiven; ich habe sie nie feststellen können.

Der Harn wird in verminderter Menge abgesetzt, hat ein verschieden spezifisches Gewicht, reagiert meistenteils schwach alkalisch; nur in einem Fall (13) war er sauer. Die Phosphate sind oft sehr stark vermehrt. Es war interessant festzustellen, daß diese Phosphaturie immer mit einer starken Erkrankung des Kolons zusammen vorkam. Es sei darauf hingewiesen, daß SOETBEER[1]) die Vermehrung der Phosphate beim Menschen in sehr vielen Fällen auf einen Dickdarmkatarrh zurückführen konnte.

Bei der rektalen Exploration zeigen die Tiere häufig starkes Drängen und Pressen auf die Rektalwandungen. Die Mastdarmschleimhaut ist in den meisten Fällen ödematös verdickt und fühlt sich sammetartig an.

Der Verlauf ist in 99 Proz. der Fälle chronisch und schleichend. Unter zunehmender Abmagerung bis zum elenden Gerippe und progressiver Anämie erreichen die Tiere oft einen Zustand der gänzlichen Erschöpfung. In diesem kachektischen Zustand werden sie hier zu Lande meistenteils geschlachtet, so daß direkte Todesfälle infolge dieser Krankheit selten angetroffen werden. Während für gewöhnlich die Abmagerung langsam zunimmt, beobachtet man andererseits auch Fälle, wo bei relativer Besserung während einigen Monaten plötzlich Remissionen und Exazerbationen eintreten können.

Dem Partus muß in vielen Fällen das Agens zu Exazerbationen oder zu Rezidiven zugeschrieben werden. Ja, sogar die Mehrzahl der erkrankten Tiere zeigte die Prodrome der Krankheit direkt nach dem Kalben.

Das Leiden gilt allgemein in den davon heimgesuchten Gegenden

---

[1]) SOETBEER, Über Phosphaturie. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 56, 1, 1902. — F. SOETBEER und H. KRIEGER, Deutsches Archiv f. klinische Medizin 72, 553, 1902.



für unheilbar. Daß dem nicht so ist, daß sogar spontane Heilungen eintreten können, scheint mir Fall 10 zu beweisen, denn diese Kuh konnte sogar gemästet werden. Die betreffende Sektion ergab säurefeste Bakterien in der Darmwand. Bei diesem Tier bestand nach dem Abortus Durchfall, Anämie und Abmagerung; später aber verschwanden diese Zeichen, das Tier konnte gemästet werden, was nach Bang sogar bei vorübergehender Besserung nicht gelingen soll. Die Veränderungen in der Darmwand wiesen auf regeneratorische Prozesse, indem nur noch in den Spitzen der Zotten säurefeste Bazillen sich vorfanden. Leichte Gewichtszunahmen können in Zeiten der Besserung auch hier beobachtet werden. Ich habe im Hauptverbreitungsgebiet dieser Krankheit mehrere Fälle beobachtet, die, trotzdem sie im Kot typische Bang'sche Bazillen enthielten, bei richtiger Behandlung vollkommen ausheilten. Auch nach den mündlichen Mitteilungen vieler Tierärzte heilen ganz frische Fälle sehr gut aus. Darin aber muß ich Bang vollkommen recht geben, wenn er sagt, es sei leicht verständlich, das ein ausgesprochener Fall unheilbar sei. Man versteht das, wenn man die ausgedehnten Veränderungen im Darmkanal einmal gesehen hat. Da leider die Besitzer meistenteils zu Beginn der Erkrankung den Tierarzt nicht zuziehen, so erhalten die Tierärzte in den meisten Fällen nur solche Kühe zur Beobachtung, die schon seit langer Zeit erkrankt und schon ausgedehnte anatomische Veränderungen aufweisen.

Fälle, wie sie Bang sehr selten beobachtet hat, bei denen der Durchfall vollkommen fehlt und doch große Abmagerung und Anämie schließlich zum Tode führen, gelangen in der Schweiz auch nur vereinzelt zur Beobachtung, indem sich dann als zufällige Fleischschaubefunde die Darmveränderungen auf Bazilleninfiltrationen zurückführen lassen. Ob es sich aber dabei um frische, abgeheilte oder um obengenannte kryptogenetische Fälle handelt, ist sehr schwer festzustellen.

Vorkommen, Häufigkeit und Verbreitung.

Die Krankheit befällt am meisten junge Kühe, aber auch ausgewachsene Rinder; das Alter der befallenen Tiere wechselt von $1^1/_2$—10 Jahre. Sie scheint einzig und allein der Spezies Rind eigenartig zu sein. Am häufigsten erkranken Kühe, die zum ersten oder zweiten Mal gekalbt haben, und dann immer in den ersten Wochen post partum. Nie habe ich männliche Tiere befallen befunden und gehört, daß die Krankheit bei diesen in der Schweiz vorkommt. Schnyder hat bei der „Kaltbrändigkeit" an Ochsen und Zuchtstieren und Bongert bei den Ochsen Veränderungen gefunden, die der Darmhypertrophie entsprechen. Somit



ist anzunehmen, daß die Krankheit bei beiden Geschlechtern vorkommen kann. Eine Frage, die mich in jeder Weise interessierte, die ich leider aber infolge äußerer Umstände nicht im vollen Umfange habe berücksichtigen können, war die Untersuchung vieler Kalbsdärme auf das Vorhandensein säurefester Bakterien vom Typus des Bang'schen. Da die z. Z. vorliegenden Untersuchungen ein absolutes Fehlen solcher Bazillen ergaben, so drängt es mich zu der Annahme, die Enteritis hypertrophica bovis specifica sei den Weidetieren eigentümlich. Es kann aber nicht geleugnet werden, daß die Infektion auch in dem mit vielen säurefesten Bakterien verunreinigten Stall leicht eintreten kann, und daß die langsam schleichende Entwicklung der Enteritis die Möglichkeit einer schon sehr früh stattgehabten Infektion bietet. Ich konnte mich in Ställen, wo im Verlauf der Jahre ein oder zwei Fälle beobachtet werden, durch die einfache bakterioskopische Untersuchung von Boden, Wand und Jaucherinnenbekleidungen von der Menge der säurefesten Bakterien vom Typus Bang gut überzeugen. Wie groß und wie ausgedehnt muß das Vorkommen und die Verbreitung der Bakterien auf den Weiden sein, auf denen solche Tiere während des Sommers ihren Kot deponieren.

In der Schweiz beobachtet man nur sporadisch auftretende Fälle; nie habe ich selbst Enzootien feststellen können oder durch Tierärzte von solchen gehört. Daß in einem Stall oder einer Gutsbesitzung im Verlaufe eines Jahres zwei aufeinander folgende Fälle zur Anzeige gelangen, ist eine Rarität und wo es geschieht, ist der Zusammenhang mit einem gemeinschaftlichen Weidegang jeweils erkennbar.

In den Haupterkrankungsgebieten werden die meisten Fälle im Herbst beobachtet; betrug doch im Oktober 1906 die Zahl der Notschlachtungen der von einem Tierarzt behandelten Kühe infolge der Enteritis hypertrophica 5.06 Proz. Doch tritt auch zu jeder andern Jahreszeit die Krankheit auf. In Gebieten, wo die Geburten in der Mehrzahl der Fälle auf den Winter fallen, wird man infolge der oben angeführten Tatsachen im Beginn des Frühjahrs mehr Tiere an Darmhypertrophie erkrankt finden als zur Zeit der Sömmerung. In welcher Beziehung der Weidegang einen Anteil an der Pathogenese besitzt, konnte nicht näher untersucht werden, doch scheint er mir in bedeutendem Maße wichtig. Die Mitteilungen Bang's, die sich auf Beobachtungen von Tierarzt H. P. Nielsen stützen, können die Ansicht, daß die Krankheit mit dem Weidegang in genetischem Zusammenhang steht, nicht widerlegen. Das Eine ist für die Schweizer Verhältnisse ziemlich sicher, daß nämlich von einer kürzlich erfolgten Einschleppung, wie sie Bang von England aus in gesunde Viehbestände nach Dänemark, wo die Krankheit bis zu der Einführung der Jersey-Rasse unbekannt war, beobachtet haben will, nicht die Rede sein



kann. Die Krankheit ist vielmehr seit längerer Zeit in der Schweiz endemisch verbreitet. Alle Kühe, die z. B. in der Umgebung von Bern mit chronischer Enteritis zur Untersuchung und später zur Schlachtung gelangten — es waren dies im Jahre 1907 ca. 0.013 Proz. der Gesamtzahl der behandelten Tiere der ambulatorischen Klinik — stammten aus Gegenden, wo ich später eine rege Verbreitung der Enteritis hypertrophica feststellte. Die Viehmärkte solcher Gegenden sind manchmal berüchtigt wegen ihrer großen Anzahl von „Dünnmistern".

Es seien mir noch einige Worte über die Verbreitung der Enteritis hypertrophica gestattet. Die Krankheit ist leider nur einem Bruchteil von Tierärzten bekannt, und so kommt es, daß die Statistiken noch keine genauen Angaben enthalten können. Abgesehen davon, daß die Krankheit nach den neuesten Mitteilungen in Dänemark, Deutschland, Frankreich, Belgien, Holland, Norwegen genau untersucht und festgestellt worden ist, erreicht sie nach meinen diesbezüglichen Nachfragen auch in der Schweiz eine bemerkenswerte Häufigkeit. Ich darf wohl behaupten, daß in einzelnen Gegenden 80 Proz. der chronischen Magendarmkatarrhe auf die Enteritis hypertrophica zurückgeführt werden können. Über den Schaden, der dadurch den Viehbesitzern, den Viehversicherungen und dem Nationalwohlstand entsteht, ist für einzelne Landesbezirke leider nichts Näheres bekannt, scheint aber nach Berechnungen, die ich kürzlich anstellte, ein ganz bedeutender zu sein. In der Schweiz wurde die Krankheit durch meine Untersuchung von Fällen und von zugesandtem Darmmaterial mit Sicherheit in den Kantonen Bern, Zürich, Freiburg, Waadt und Aargau festellt.

Mehrfach briefliche Anfragen wegen Zusendung von Untersuchungsmaterial aus anderen Kantonen blieben zu meinem großen Bedauern unbeantwortet; ich bin daher nicht in der Lage, positive Angaben über die geographische Verbreitung der Krankheit in der Gesamtschweiz machen zu können.

Die meisten von mir beobachteten Tiere stammen aus Gegenden, wo die Tuberkulose zu den Seltenheiten gehört; Stallhaltung kommt in diesen Bezirken nur zur Winterszeit vor. Daß das Vorkommen der Enteritis hypertrophica unbedingt an tuberkulös verseuchte Gegenden und Güter gebunden sei, wie Liénaux und Vanden Eeckhout angeben, trifft für die Schweiz nicht zu. Der Weidegang scheint vielmehr für die Verbreitung wichtig zu sein.

Diagnose:

Da der chronische Darmkatarrh auch im Verlaufe von schweren Allgemeinerkrankungen beobachtet wird, und dann die allmähliche, fort-



schreitende Abmagerung sowie der mitunter monatelang andauernde Durchfall ein Bild darbietet, das nicht absolut charakteristisch für die Enteritis hypertrophica ist, so müssen zur Differentialdiagnose andere Hilfsmittel herbeigezogen werden.

Diagnostische Impfungen.

Es liegt nahe, durch Injektion von Tuberkulin darüber zu entscheiden, ob wir es mit Darmtuberkulose oder Enteritis hypertrophica zu tun haben, da durch die Untersuchungen von Bang und Liénaux feststeht, daß die Tiere, die an Enteritis hypertrophica bovis specifica erkrankt sind, niemals auf Tuberkulininjektionen reagieren. Ich kann diese Angaben in vollem Maße bestätigen, denn keines der geimpften Tiere zeigte irgendwelche typische Temperatursteigerung, sodaß von einer Reaktion nicht gesprochen werden kann. Nur in einem Fall wurde von dem betreffenden Tierarzt, der die Reaktionsprüfung ausführte, eine Temperatursteigerung von 1.2° C beobachtet. Das Tier war nach den Angaben des Tierarztes frei von Tuberkulose. Ich bekam leider nur die eingesandten Präparate zu Gesicht und spätere Erkundigungen blieben erfolglos. Da dieser Fall in keiner Weise absolut korrekt beobachtet und untersucht werden konnte, so dient er mir auch nicht zu Beweiszwecken. Es sei nur erwähnt, daß er im Einklang mit demjenigen Fall steht, den Johne und Frothingham beschreiben; auch dort kamen nur die Organe einer Kuh, die mit einer Temperatursteigerung von 1.6° C auf die Tuberkulininjektion reagiert haben soll, zur Untersuchung. Die Reaktion, die von einem Tierarzt auf dem Lande unter nicht näher bekannt gegebenen Umständen festgestellt wurde, diente den beiden genannten Forschern in nicht unanfechtbarer Weise als Beweismittel für die tuberkulöse Natur der Enteritis hypertrophica. Ob der Ausfall der Reaktion in dem kachektischen Zustande der Tiere zu suchen ist, wie Liénaux und vanden Eeckhout annehmen, möchte ich auf Grund des negativen Ausfalls der Tuberkulinreaktion bei ganz frischen, typischen Fällen bezweifeln, ganz abgesehen davon, daß die Natur der Krankheit gegen Tuberkulose spricht, und somit ein Übereinstimmen in der Reaktion um so wunderbarer wäre.

Bei einem Fall, bei dem ich im Kot Bazillen nachgewiesen hatte, war die ausgeführte Ophthalmoreaktion ebenfalls negativ.

Ich hatte die Absicht, mit einer Glyzerin-Darmemulsion eine Art Cutisreaktion zu probieren. Bei zwei typischen Fällen, wo mir leider bis heute die Sektionsberichte fehlen, trat bei der Impfung in der Schultergegend nach 36 Stunden an den Impfstrichen leichte Hautinfiltration mit Hyperämie der Striche auf. Nach 48 Stunden konnten aus den



Fall Nr.	Alter des Tieres	Ernährungs-zustand	Tempe-ratur	Tuberkulin-prüfung	Hämoglobin-gehalt des Blutes	Phosphat-gehalt des Harnes
1	3½ jährig.	mittelmäßig	39.5°	ja, negatives R.	55°	vermehrt
2	4 „	Kachexie	39.2°	„ „	26°	sehr viel
3	10 „	schlecht	38.7°	„ „	—	—
4	5 „	„	39.1°	„ „	—	sehr viel
5	6 „	„		„ fraglich	—	—
6	6 „	mittelmäßig	38.4°	—	—	—
7	5 „	schlecht	39.4	—	—	—
8	4 „	sehr schlecht	38.9°	—	—	—
9				klinische Notizen fehlen		
10	7 „	gemästet	kein Fieber	—	—	—
11a	3½ „	gut	39.3°	—	—	—
11b	5 „	stark abgemagert	39.1°	—	—	—
12	8 „	mager	38.9°	—	50°	—
13	6 „	schlecht	38.4°	—	51°	sehr viel
14	6 „	sehr mittelmäßig	38.4°	—	—	—
15	7 „	„	38.7°	—	—	—
16	4 „			klinische Angaben fehlen		
17a		gut	—	„	„	
17b	2 „	mittelmäßig	39.1	—	—	—
18	4 „	sehr schlecht	kein Fieber	—	—	—
19	—	gut	—	—	—	—
20	1½ „	sehr schlecht	kein Fieber	—	—	—
21	1½ „	Kachexie	40.3°	—	38°	sehr viel
22	7 „	mager	kein Fieber	—	—	—

roten Strichen ein trübes, rötliches Serum in Perlen herausgedrückt werden. Obschon aus diesen Prüfungen nichts direkt Positives herausgelesen werden kann, so ermutigt es vielleicht dennoch die Tierärzte, die Methode an einer großen Anzahl von Fällen zu versuchen und die beobachteten Tatsachen näher mitzuteilen. An einem Ort sind solche Versuche auf meine Veranlassung hin unternommen worden.

Da mit Hilfe der Impfungen nichts erreicht werden kann, so kann zur Unterstützung der Diagnose nur die Kotuntersuchung in 60—70 Proz. der Fälle Beweisendes leisten. Die dünnbreiige Konsistenz des Kotes, sein aashafter Geruch und die vielen kleinen stecknadel- bis linsengroßen Luftbläschen sind für infektiöse Darmkatarrhe charakteristisch. Für das Weitere aber muß das Mikroskop in seine Rechte treten: Man streicht eine kleine Menge aufgefangenen Kotes in einen flachen Teller aus und sucht nach Schleimflöckchen oder Fetzchen. Man verstreicht mit einer Pinzette oder zerquetscht zwischen 2 Objektträgern die Partikelchen, läßt lufttrocken werden, erwärmt den Objektträger leicht über der Flamme, färbt unter Erwärmen mit Karbolfuchsin, spült mit Acid. nitric 1 : 4 leicht ab und entfärbt mit Alkohol absolutus. Nach-

Bazillen im Kot nachgewiesen oder nicht	Verlauf	Klinisch tuberkulös	Bemerkungen	Herkunft und Standort
nein	chronisch	—	Typische Fälle	Umgebung von Bern
sehr reichl.	„	—	„	M'buchsee b. Bern
—	„	—	„	? Ct. Bern
—	„	ja	**mit Tuberkulose gepaart**	Schr. Neuenegg, Ct. Bern
—	„	—	—	Interlaken, Berner Oberland
—	subakut	—	ohne Tuberkulose	Umgebung von Bern
—	chronisch	—	„	Interlaken, Berner Oberland
—	„	—	„	„ „ „
			„	? Ct. Waadt
ja	nie krank	—	„	Habkern b. Interlaken
nein	chronisch	—	**mit Tuberkulose gepaart**	Umgebung von Bern
ja	„	—	„	„ „ „
nein	„	—	„	Seftau b. Bern
ja	„	—	„	Ostermundigen b. Bern
—	„	—	„	Interlaken, Berner Oberland
—	„	ja	„	Umgebung von Bern
	„		pathologisch-anatomisch	? Ct. Aargau
	„		interessante	Bümpliz b. Bern
ja	„	—	Fälle	„ „ „
—	„	—	„	Interlaken, Berner Oberland
—	„	—	„	Nd. Bottigen b. Bern
—	„	—	„	Interlaken, Berner Oberland
ja	„	—		Leißigen b. Interlaken
—	„	—	„Kaltbrändig"	Horgen, Züricher Seeland

färben mit Karbolthionin. Die kleinen, kurzen, dicken, säurefesten Stäbchen findet man dann in haufen-, in klumpen- oder in pallisadenähnlicher Anordnung; sie sind deutlich von den Gras-, Mist- und anderen säurefesten Bazillen der Rinderfäzes unterscheidbar. Findet man keine Schleimflöckchen, so kann man auch etwas flüssigen Kot dick ausstreichen; nie begnüge man sich mit nur einem Präparat. In etwa 65 Proz. der Fälle gelang es mir in dieser Weise, die Diagnose frühzeitig zu stellen. Sehr oft verwendete ich auch die Methode von Bang — Abkratzen der Rektalschleimhaut mit dem Finger — später jedoch bediente ich mich ihrer in etwas modifizierter Form. Vermittelst eines kleinen scharfen Löffels strich ich leicht von der Rektalschleimhaut etwas Schleim und Schleimhautfetzchen ab, putzte die Höhlung des Löffels mit einem sterilen Wattepinsel, und konnte so das Material leicht transportieren und nach einigen Wochen noch gut zur Untersuchung und zur Kontrolle verwenden. Es zeigte sich aber, ähnlich wie Bang schon angegeben, daß nur Bazillen in den fortgeschrittenen Fällen aufgefunden werden konnten, wenn die hintern Colonpartien oder das Rektum mit erkrankt waren.



Die Fäzesuntersuchung ermöglicht es zugleich, durch den Nachweis der Strongyliden oder Coccidien die differentialdiagnostisch wichtigen Krankheiten zu erkennen, obschon durch das Auffinden von Strongyliden niemals, beim Fehlen von säurefesten Bakterien, sicher die Diagnose auf Magen- und Darmstrongylosis allein abgestellt werden darf.

In allen Fällen, wo ein früher schon bestandener, profuser Durchfall wieder auftritt oder sich bald nach der Geburt einstellt, muß man an die Enteritis hypertrophica denken.

Die Prognose ist immer zweifelhaft zu stellen. Es empfiehlt sich bei gesicherter Diagnose durch Schlachtung des Tieres den Besitzer vor Schaden so viel wie möglich zu bewahren. Hauptsächlich achte man darauf bei Recidiven, wo die Vorhersage auf „sehr schlecht“ gestellt werden muß.

Die vorstehende Tabelle soll unsere Beobachtungen in übersichtlicher Form aus den Krankengeschichten zusammengestellt wiedergeben.

Pathologische Anatomie.

So wechselvoll das klinische Bild in den einzelnen Stadien sein kann, so konstant erweist sich das Sektionsbild in Bezug auf die Veränderungen im Darmkanal. Makroskopisch sichtbar, oft sogar in die Augen springend, sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen vom Labmagen bis zum After; sie verteilen sich in den von mir gemachten Sektionen auf die einzelnen Magen und Darmabschnitte wie folgt. Es war pathologisch verändert:

In 50 Proz. der Fälle der Labmagen
„ 68.18 „ „ „ das Jejunum
„ 13.6 „ „ „ „ Duodenum
„ 81.8 „ „ „ Ileum
„ 36.3 „ „ „ „ Coecum (Beginn mitgerechnet)
„ 31.8 „ „ „ „ Colon und das Rektum (Beginn mitgerechnet) und
„ 68.63 „ „ „ die Mesenterialdrüsen.

Die Kadaver weisen meistens einen schlechten Ernährungszustand auf. Das Fettgewebe ist häufig gänzlich geschwunden, an seiner Stelle findet man dann ein gelblich-gelatinöses, sulziges Gewebe. Die Umgebung des Afters, der Sitzbeinhöcker und der Sprunggelenke sind stark mit Kot beschmutzt. An der Vorderbrust und am Triel beobachtet man gelblich seröse Ergüsse in das subkutane Bindegewebe; wo diese fehlen, ist dann die Pektoralmuskulatur stark durchtränkt, naß, häufig trieft



sie förmlich von Flüssigkeit. Graue Verfärbungen und Dekubitus findet man überaus selten.

Das Blut ist immer dünnflüssig, besitzt einen sehr geringen Hämoglobingehalt und gerinnt langsam.

In der Bauchhöhle findet man $^1/_2$—2 Liter hellgelbliche, seröse Flüssigkeit. Die Vormägen sind meistens mit normalem Inhalt mäßig gefüllt, Schleimhaut blaß.

Der Labmagen ist kontrahiert, manchmal direkt sanduhrförmig, ohne viel Inhalt. Die Schleimhaut stark gerötet, fleckig marmoriert mit viel Schleim bedeckt. Die Falten (Plicae spirales) springen in Form schlotteriger, stark serös durchtränkter Wülste in das Lumen vor. Diese Ödembildung bleibt in den leichten Fällen auf die Fundusgegend beschränkt. Bei Fällen von „Kaltbrändigkeit" findet man auch Wurmknötchen. Einmal hatte ich Gelegenheit bei einem Rinde, wo die Diagnose verwechselt wurde, die ganze Schleimhaut eng gespickt mit Strongylus retortaeformis vorzufinden. Sonst ist die Mucosa bei den typischen Fällen glatt, ohne entzündliche Erscheinung; daß aber solche vorkommen können, zeigt der Fall 16, wo neben starkem Ödem die Folgeerscheinungen einer stattgehabten Entzündung in einer leicht geröteten und faserig verdickten Schleimhaut auftreten. In einzelnen Fällen tragen die geschwollenen Schleimhautpartien blutige Fleckchen. Diese Erosionen können auch größere Dimensionen annehmen und sind dann leicht mit kleinen Schörfchen bedeckt. Echte Ulcus rotunda habe ich nie beobachtet. Ich verweise hierbei auf die Sektionsberichte meiner klinischen Fälle.

Das Duodenum enthält wenig galligen Chymus; äußerst selten ist die Wandung verdickt und findet man Veränderungen, wie sie in den nachfolgenden Partien regelmäßig vorkommen.

Jejunum: Schon von weitem fallen die streckenweise oder auch mehr diffusen, gelbrötlichen Verfärbungen der Kranzdärme auf. Diese Darmabschnitte sind meistenteils schlaff oder kontrahiert, schlundähnlich, — der Ausdruck stammt von Bongert und ist sehr gut —, oft auch gerunzelt und geringelt, leer und stark verdickt. Die Serosa ist an diesen Stellen leicht zottig, mehr oder weniger stark verdickt, der Gekröseansatz serös durchtränkt. Das mesenteriale Fettgewebe, das nebenbei gesagt, immer sehr gering ist, ödematös durchtränkt und verquollen. Die Lymph- und Blutgefäße sind stark erweitert, die letzteren als starke rote Stränge deutlich sichtbar, äußerst selten ist der Bauchfellüberzug der Därme so stark, daß man Residuen einer Peritonitis vor sich hat. Nur in 4.54 Proz. der untersuchten Fälle war das ganze Jejunum gleichmäßig verändert, sonst wechseln 50 cm bis 8 m lange verdickte Abschnitte mit weiten, durch ihre gräuliche Farbe erkennbare, weniger



oder gar nicht erkrankte ab. Das Ileum ist in der Mehrzahl der Fälle diffus gleichmäßig verdickt und geht die Hyperplasie an der Ileococcalklappe in das Coecum über oder bricht der pathologische Prozeß direkt an der Klappe ab. Die Schleimhaut der genannten Darmpartien ist um das 3—20fache verdickt, bildet hohe Längs- und Querfalten. Auf und zwischen diesen Falten, die manchmal nur noch höckerige Wülste darstellen, liegt ein trüber, gräulich-gelber, schlickeriger, sehr adhärenter Schleim. Unter demselben erscheint die Schleimhaut in manchen Fällen einem aufgewickelten grobschnürigen Tau oder einem groben Astrachanpelz sehr ähnlich. Die gelblich-weiße Schleimhaut ist pigmentiert, immer finden sich auf den Kuppen der Falten quadratische oder auch längliche, hochrote Kapillarblutungen, die oft sehr schön ramifizierte Struktur aufweisen. Bei Lupenbetrachtung findet man im Grunde dieser Falten die Mucosa stark borkig, rissig, wie Bang sich ausdrückt, zernagt; an diesen Stellen sind die flottierenden Zotten stark verdickt. Die Kuppen sind immer sammetartig, glatt. In leicht zersetztem Material machten die Faltengründe oft den Eindruck von regelmäßigen, granulierten Erosionen, unter Wasser jedoch verschwanden die Knötchen und man fand nur einen leicht borkigen Untergrund. Größere, geschwürähnliche Schleimhautdefekte oder Knötchen konnten nie beobachtet werden. Die Peyer'schen Plaques sind in den erkrankten Partien sehr schwer erkenntlich, in der Mehrzahl der Fälle waren sie unmerklich vergrößert, dagegen schimmerten sie in den stahlblauen, scheinbar gesunden Darmschlingen als leicht geschwollene, weißlich-gelbe Flächen hervor. Die Solitärfollikel kann man nicht mehr finden. In den weniger erkrankten Darmpartien kommt meistenteils etwas gelblich-grüner stark flüssiger Futterbrei vor.

Die Veränderungen des Ileum decken sich mit den genannten, nur daß in den typischen Fällen der Endabschnitt nicht nur Faltenkämme, sondern direkte wulstartige Aufwölbungen der Schleimhaut aufweist. Auch hier gehört die Hyperämie, d. h. die Blutungsflecken auf den Kuppen, zum Charakteristikum. Der Schleim lagert oft dick erbsmusähnlich auf den Falten.

Die Ileocoecalklappe ist oft leicht verdickt. In einigen Fällen ist sie auf der Ileumseite weißlich-grau, trägt einige kleine Erosionen, auf der Coecumseite schiefergrau pigmentiert und geht gleichmäßig in die Veränderungen des Coecums über.

Im Coecum findet man immer sehr viel Inhalt, der stark dünnflüssig, gelblich-grün verfärbt und von fauligem Geruch ist. Die Schleimhaut ist sehr häufig in ihrer ganzen Ausdehnung stark gequollen, manchmal ist nur der Grund des Blinddarms mit ergriffen. Die vorherrschende Farbe der ganzen Mucosa ist grau-grünlich, aus ihr stechen



schwarze Faltenkuppen distinkt hervor. Die Falten selbst sind verstreichbar und an ihrer Stelle sieht man nur noch dunkle Streifen, die bei Lupenbetrachtung netzartig ramifiziert erscheinen. Stellenweise findet man frische, hellrote Kapillarblutungen, die dann wieder von helleren Partien umgeben sind. Nur in zwei Fällen erreichte die Wandverdickung die Mächtigkeit der Dünndarmabschnitte.

Das Colon ist verhältnismäßig selten in seinen Anfangsabschnitten makroskopisch sichtbar verändert, dagegen um so häufiger in seinen Endpartien. Entsprechend der anatomischen Beschaffenheit der Darmwandung überwiegen die Längsfalten, deren Kämme, wenn sie erkrankt sind, schiefergraue Pigmentation aufweisen. Solche Falten sind auch derb und brüchig. In denjenigen Fällen, wo sich der Verlauf nachweislich auf Monate ausgedehnt hat, sind die beginnenden pathologischen Veränderungen ganz eigenartiger Natur. In den Endpartien des Colons, beim Übergang ins Rektum, beobachtet man vereinzelte knötchenförmige Verdickungen der Faltenkämme. An diesen Stellen ist die Schleimhaut schiefergrau, scharf begrenzt und unterscheidet sich gut von der gesunden, gelblichen Colonschleimhaut.

Das Rektum zeigt, wenn erkrankt, hohe verdickte Längsfalten mit Pigmentierung, oft aber nur die reinlokalisierten Verdickungen einzelner Falten, wie sie soeben für das Colon beschrieben wurden. In einigen Fällen, wo die Veränderungen sehr starke waren, sind Rauhigkeiten der Serosa und seröse Durchtränkung des periproctalen Bindegewebes aufgefallen.

Die Mesenterialdrüsen ragen in der Mehrzahl der Fälle als wulstartige Verdickungen aus dem Gekröse hervor. Sie sind vergrößert (Lymphadenitis), weich, auf dem Durchschnitt sehr sukkulent oder auch trocken. Sowohl die Rand- als die Zentralpartien fallen durch ihre begrenzte, gelbliche Farbe auf; man vermutet auf den ersten Blick Sarkommetastasen. Nie ist das Pigment vermehrt, auch erscheinen nie alle Gekrösdrüsen gleichartig stark ergriffen zu sein in den klassischen Fällen wechseln 3–4 erkrankte Drüsen mit einer gesunden ab.

Bei Tieren, die zugleich an Tuberkulose erkrankt waren, fand man alle Stadien der tuberkulösen Bronchopneumonie, der Lobulärtuberkulose, der tuberkulösen Brustfellentzündung, der Miliartuberkulose und der Tuberkulose der Mediastnial-, Portal- und Mesenterialdrüsen usw. Die Beschreibung der diesbezüglichen Konsekutiverscheinungen ist überflüssig, da sie nur im Zusammenhang mit der Krankengeschichte irgendwelche Bedeutung besitzen, niemals aber mit dem Hauptsitz der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden konnten, und als selbstständige Prozesse lokalisiert blieben.

Die Leber, die Milz und die Nieren sind frei von pathologischen



Veränderungen; in Fällen hochgradiger Anämie ist der Herzbeutelinhalt vermehrt, das Herz selbst schlaff und leer.

Ausstrichpräparate aus der Darmschleimhaut und den Mesenterialdrüsen ergaben immer nur da einen positiven Befund, wo makroskopische Veränderungen vorhanden waren. Bei der Färbung nach ZIEHL-NEELSEN findet man in Haufen und in Klumpen aber auch vereinzelt liegende, kurze, dicke, 0.5—1.0 μ lange, sehr stark säurefeste Bazillen. In einigen Präparaten war die Aufhäufung der Bazillen eine so mächtige, daß das gesamte Gesichtsfeld als rote, körnige Masse imponierte. Nie vermißte man diese Bakterien in den kleinen, lokalen Faltenverdickungen des des Colons und des Rektums. Dagegen konnten sie niemals im Labmagen, und nur bei Miterkrankung in der Schleimhaut des Duodenums gefunden werden. In gewöhnlich gefärbten Präparaten, bezw. in solchen, die nach Gram und mit Fuchsin gefärbt waren, konnte man vereinzelt noch Kokken, Streptokokken, Stäbchen, Pilze und Hefen im Schleim nachweisen. Durch die Kultur wurden die Bakterien näher bestimmt (vide später); sehr oft bestand eine Mischinfektion der Mesenterialdrüsen mit Kolibazillen und Staphylokokken, was BONGERT schon festgestellt hat.

Besonders auffallend und instruktiv waren die Unterschiede der säurefesten Bazillen in echt tuberkulösen Veränderungen. Hier fand man nur vereinzelt liegende, seltene, feine, lange, oft auch typisch-körnige Tuberkelbazillen, die schon bakterioskopisch dem Typus bovinus entsprachen.

Zusammenfassend läßt sich über die pathologisch-anatomischen Veränderungen sagen, daß sie auf die Schleimhaut des Darmes beschränkt sind, die eine gleichmäßige Verdickung und Quellung erfährt. Es fehlen in den reinen Fällen alle Veränderungen, die für Tuberkulose charakteristisch sind: Knötchen, Geschwüre, Verkäsung. Das gilt nicht nur für die inneren Organe, sondern auch für die Mesenterialdrüsen. Die spezifische Darmerkrankung hat mit Perlsucht nichts zu tun. Damit stimmen auch die histologischen Befunde, die Lagerung der Bazillen, ihre Verteilung im Gewebe und die bakteriologischen Befunde überein. Dagegen erinnern die hier beschriebenen Veränderungen makroskopisch und mikroskopisch an die bei Lepra des Menschen gefundenen.

Pathologisch-histologische Veränderungen.

Technik: Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung der Darm- und Mesenterialdrüsenveränderungen wurden die verschiedensten Fixationsflüssigkeiten versucht und dann auch dauernd in Gebrauch genommen.



Zuerst verwendete ich Sublimat in konzentrierter, wässeriger Lösung mit etwas Eisessigzusatz oder in 0,6 proz. Kochsalzlösung, später in Gemischen mit Alkohol oder Formalin. Formalin in 4 oder 10 proz. wässeriger Lösung oder am besten als 5 proz. alkoholische Lösung erwiesen sich als vorzügliche Darmfixatoren, beeinträchtigten aber die Bazillenfärbung. Absoluter Alkohol, Müller'sche und Orth'sche Flüssigkeit, Carnoy'sches Gemisch, Sublimat-Pikrinsäure (gesättigte Lösungen āā), Kalibichromat 3 1/2 proz. + Essigsäure ergaben für gewöhnliche histologische Untersuchungen, die beiden letzteren auch für Bakterienfärbung, die bekannten guten Resultate. Die Hauptbedingung war, daß die Darmstücke womöglich noch lebenswarm und möglichst schonend in die Härtungsflüssigkeit gebracht wurden. Meistenteils wurde ein Abspülen der Schleimhautoberfläche mit 0.85 proz. Kochsalzlösung vermieden, es hatte sich nämlich im Laufe der Untersuchung gezeigt, daß bei nicht mehr frischem Material das Epithel gänzlich verschwemmt wurde. Spühlte man dagegen 6—8 Stunden nach dem Einlegen die auf Korkrahmen aufgespannten Gewebsstücke mit der Fixationsflüssigkeit ab, so wurde dieser Kunstfehler umgangen.

Für Lymphdrüsen eignete sich am besten Sublimat-Pikrinsäure und 4 Proz. Formalinlösung; zum Entkalken der in Formalin fixierten Organstücke wurde 5 proz. Trichloressigsäurelösung verwendet.

Nach einer durchschnittlichen Fixation von 24 (Sublimat) —48 Stunden und mehr (Formalin, Orth'sche Flüssigkeit usw.) wurden die Organteile in fließendem Wasser 24 Stunden ausgewaschen, oder bei Formalinfixation auch direkt in 95 proz. Alkohol überführt. Aus dem Wasser kamen die Organstücke in 50, 70, und 95 proz. Alkohol, denen zwecks Entfernung des Sublimats Jod zugesetzt wurde. In 95 Proz. Alkohol verweilte das Material bis zur definitiven Verarbeitung, oder wurde sofort weiter in 100 proz. Alkohol verbracht.

Als Einbettungsmaterial benutzte ich vornehmlich Paraffin (Xylolvorbehandlung), daneben aber auch mit weit besserem Erfolg Zelloidin. Durch Chloroformhärtung (2—5 ccm auf 100 ccm 70 Proz. Alkohol) der eingebetteten Gewebsstücke gelang es, ein so hartes Zelloidin zu erhalten, das eine Schnittdicke bis zu 6 μ gestattete. Zum Schneiden wurde ein neues Reichert-Mikrotom-Modell 1900 verwendet.

Da die Schnitte durch die verschiedensten Manipulationen leicht geschädigt wurden, so zog ich vor, sie immer vermittelst Eiweißglyzerin. aufzukleben. Das Klebemittel wurde möglichst dünn ausgestrichen, leicht koaguliert und die auf lauwarmem Wasser glatt und faltenlos erhaltenen Schnitte von wechselnder Dicke vermittelst Pinsel aufgeklebt, nie erhielt ich so störende Mitfärbungen des Bindemittels. Da sich das Zelloidin bei der Färbung mit Anilinfarbstoffen, vornehmlich bei Bazillenfärbung stark mitfärbte und sehr schlecht die Farbe wieder abgab, entzelloidinierte Schnitte aber sehr zerbrechlich waren, so wurde die Methode von Jordan[1]), die ich sehr empfehlen kann, in Verwendung gezogen. Die Handhabung ist folgende:

Man bestreicht einen Objektträger in dünner Schicht mit Eiweißglyzerin, überträgt auf ihn den Schnitt aus 95 proz. Alkohol (ja nicht aus Wasser),

---

[1]) Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. Leipzig 1905, S. 69.



drückt ihn fest mit Seiden- oder Klosettpapier an und läßt das letztere auf ihm liegen. Nun legt man einen zweiten Objektträger darauf und erwärmt, indem man die beiden Objektträger fest aufeinander drückt, erhitzt die Stelle, an der das Präparat liegt, vorsichtig über einer Flamme, bis das Eiweiß koaguliert. Der Schnitt haftet fest am Objektträger; man überträgt letzteren in Alkohol von 95 Proz. und entfernt das Zelloidin durch Äther-Alkohol.

Bei den Färbungen gelangten zur Anwendung für histologische Studien: Die DELAFIELD'sche Hämatoxylin-Eosin- oder Orange G., die Hämalaun-Orange G., die Thionin, Safranin, HEIDENHEIN's Eisenalaunhämatoxylin und die VAN GIESON'sche Färbung. Zum Nachweis der eosinophilen Zellen bewährte sich die Methylgrün-Eosin und die EHRLICH'sche Triazidfärbung. Sehr gerne gebrauchte ich MALLORY's[1]) Säurefuchsin-Anilinblau-Orange-Methode zur Darstellung der verschiedensten Gewebselemente.

Zur Färbung der Bazillen und deren Verteilung bediente ich mich folgender, teilweiser modifizierter Methoden: KOCH-EHRLICH, ZIEHL-NEELSEN, KÜHNE-WEIGERT, SCHMORL[2]) und ZIELER.

Die besten Resultate gaben alle Methoden bei noch so verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten, wenn die Schnitte vor dem Färben mit einer frischen 5—10 proz. alkoholischen Pyrogallollösung gebeizt wurden. Die Anwendung einer solchen Beize, die von ZANGGER[3]) zuerst empfohlen wurde, bewährte sich vornehmlich bei der KÜHNE-WEIGERT'schen Methode, indem die Entfärbung des Schnittes sehr langsam vor sich ging und die Kontrolle über die Bazillentinktion gut ermöglichte. — An Stelle von Methylenblau zur Kontrastfärbung verwendete ich sehr gern eine 1proz. Malachitgrün- oder Jodgrünlösung. —

Sehr schöne Differenzierungen und Abstufungen der Präparate gibt die folgende Methode, die nicht nur die Bazillen, sondern auch die Gewebselemente sehr distinkt und schön zur Darstellung bringt.

1. Schnitte von beliebig fixierten (am besten Sublimatalkohol oder Sublimatpikrinsäure) werden auf 1 Stunde in eine frische 5—10proz. alkoholische Pyrogallollösung gestellt.
2. Auswaschen in 95 proz. Alkohol.
3. Stufenweises Überführen in Aq. dest.
4. Färben in konc. Karbolfuchsin (ZIEHL-NEELSEN) 5—20 Minuten bei 37° C.
5. Entfärben der der warmen Lösung entnommenen Schnitte, wie bei der SCHMORL'schen Methode in Salpetersäure oder Salzsäurealkohol (2 Teile auf 100 Teile 70 proz. Alkohol) 1 Minute.
6. Auswaschen in 70 proz. Alkohol 2—3 Minuten, wobei aber die Schnitte wieder zurück in die Säure gebracht werden dürfen, so lange bis sie vollkommen farblos erscheinen.
7. Gründliches Abspülen mit Aq. dest.
8. Nachfärben mit bis zur Hälfte verdünntem Karbolthionin (NICOLLE) 3 Minuten.
9. Mehrmaliges Auswaschen in Aq. dest.

---

[1]) SCHMORL, Siehe S. 123.

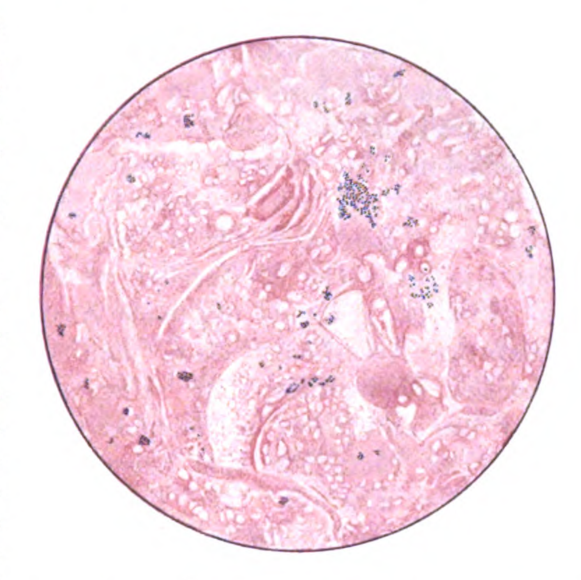
[2]) Siehe S. 267.

[3]) Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich. Jahrgang XLVII 1902, S. 63.



10. Erwärmen in 70 proz. Alkohol. 2 Minuten.
11. 95. proz. Alkohol, in dem etwas Orange G gelöst wurde, 2 Minuten.
12. Absoluter Alkohol, Xylol, Balsam.

Die sehr schön tief rot gefärbten Bazillen heben sich von den markant gefärbten blauen Kernen und dem schwach gelblichen Protoplasma sehr deutlich ab.



Die KÜHNE-WEIGERT'sche Methode wurde in der Weise modifiziert, daß die Schnitte auch gebeizt, mit Lithionkarmin vorgefärbt und dann 24 Stunden lang in eine 10 proz. Kristallviolettlösung bei 37° C eingelegt wurden.

Die Färbung mit polychromem Methylenblau nach ZIELER[1]) eignete sich auch für die Sichtbarmachung der Bazillen der Darmwand und der Drüsen, wenn die Vorbehandlung mit der 0,1 proz. Orceinlösung auf 3—4 Tage ausgedehnt wurde und die Einwirkung des polychromen Methylenblaus bis zu 24 Stunden dauern konnte. Die Bazillen erschienen dann, wie bei der Giemsafärbung, blau rotgefärbt.

Die Veränderungen, die man beim Durchmustern von einigen hundert Präparaten der verschiedensten Fälle von Enteritis hypertrophica bovis specifica nachweisen kann, sind je nach dem Stadium der Krankheit in verschiedenem Maße vorgeschritten. Es kann daher hier nur in gedrängter Form alles das genannt werden, was in der Mehrzahl der Fälle gefunden wird und für die Krankheit als charakteristisch betrachtet werden muß.

Schnitte durch die Labmagenschleimhaut, welche ödematös gequollen ist, zeigen selten ein Fehlen von Epithel; das Bindegewebsgerüst ist stark gelockert, große Hohlräume durchziehen die ganze Tunica propria. Diese Spalten sind mit koagulierten Eiweißschollen erfüllt und führen nur wenig geformte Elemente. Die Drüsen sind scheinbar normal, die Epithelien derselben sind platt, polygonal, an den Ausführungsgängen reich an Becherzellen, nur vereinzelt macht sich der starke Mangel au Belegzellen bemerkbar. Am Grunde der Tubuli findet man häufig herdweise Lymphoidzellenansammlungen. Die Submucosa besitzt weite Lymphspalten; sowohl in ihr als auch in der

[1]) Zentralblatt für allgemeine Pathologie, Bd. 14.

inneren Kreisfaserschicht der Muscularis erscheinen die Blutgefäße stark erweitert, mit Erythrozyten eng angefüllt. Einige Gefäßäste sind von Leukozytenwällen umgeben. Die Veränderungen beim Vorhandensein von Wurmknötchen entsprechen den Angaben von BLUNSCHY.

Die Strukturveränderungen entprechen im **Duodenum** meist denjenigen des Jejunum und Ileum, nur daß die Verteilung des Granulationsgewebes eine bedeutend geringere ist. Die Zotten sind zackenförmig, plump, kuppenartig, nur in den Faltentiefen elegant fingerförmig: der Zentralkanal ist meistens eng. Die Epithelien fehlen nie, auch beobachtet man nie Nekrose der Zottenspitzen. Nur in den Zottenspitzen findet man Nester von polygonalen, platten, blassen Zellen, Epitheloidzellen; ganz vereinzelt in diese Gruppen eingestreut findet man echte LANGHANS'sche Riesenzellen, doch haben sie nur 12 15 Kerne und nicht das gewohnte imposante Aussehen. Sehr selten findet eine strangartige Ausdehnung dieses Epitheloidzellengewebes in das interglanduläre Bindegewebe statt. Umgeben sind diese Nester von Zellen immer von zahlreichen polymorphkernigen Leukozyten und Lymphozyten. Die Blutgefäße sind subepithelial sehr weit und prall mit Erythrozyten angefüllt. Die LIEBERKÜHN'schen und BRUNNER'schen Drüsen scheinen normal zu sein; in ihrer Umgebung sind immer sehr reichlich azidophile Zellen. Sehr selten ist im Duodenum eine Miterkrankung der Submucosa vorhanden, vereinzelt wird unter der Muscularis mucosae eine streifenartige Leukozyteninvasion beobachtet. Alle anderen Darmabschnitte erscheinen normal. — Bei der Bazillenfärbung sind die Mikroorganismen in enormer Menge vorhanden. Man sieht an den Schnitten schon mit bloßem Auge in den Zottenspitzen rote oder blaue Kleckse, die kuppelartig vom Epithel überzogen sind. In den fingerförmigen Zotten ist die Anordnung mehr eine zylindrische. —

Jejunum und Ileum. In allen Fällen echter Enteritis hypertrophica bovis specifica findet eine überaus charakteristische, für die Krankheit pathognomonische Veränderung der Strukturverhältnisse statt. Ein näher zu beschreibendes, oft granulomartiges Gewebe ist an der Hyperplasie, die schon an fixierten und im Alkohol aufbewahrten Darmstücken in ihrer Verteilung von der Mucosa auf die Submucosa sichtbar ist, beteiligt. Je nach der Ausdehnung können die Dickenverhältnisse der Mucosa von 0,6—1,5 mm wechseln; in fortgeschrittenen Fällen gewinnt aber die Submucosa bedeutend an Mächtigkeit, indem Dickenverhältnisse der Submucosa von 2—5 mm nicht zu den Seltenheiten gehören. Die Muscularis ist fast immer normal; dagegen kann die Serosa entsprechend den makroskopischen Veränderungen auch im mikroskopischen Bild interessante histologische Abänderungen zeigen.

Die Zotten sind fast immer verändert, ihre Formen wechseln von



faden- und fransenförmig zerklüfteten Überresten bis zu plumpen, kuppen- und warzenartigen Vorsprüngen des Zottengewebes; oft beobachtet man auch normale Kolben und Keulenformen, die in das Darmlumen vorspringen. Einige sind wieder schmal und zeigen deutliche Halsbildung; oft sind solche Villi verwachsen und bilden dann knollige Gewebsmassen, in denen die einzelnen Epithelzellen gut erkenntlich sind. Häufig findet man auf den Faltenkämmen die Zotten umgebogen, geknickt, manchmal sogar gänzlich weggestrichen; am Grunde der Falten werden gut erhaltene Darmzotten regelmäßig mit einem oft etwas abgeflachten, platten Epithel gesehen. In allen Fällen, mag auch die Konservation eine noch so schlechte sein, findet man die Zotten, und die von anderer Seite beschriebenen abgestoßenen Zottenspitzen habe ich nur selten und dann immer in sehr schlechten Präparaten beobachtet.

Bezüglich des Epithels zeigt sich an den Schnitten der einzelnen Darmabschnitte eine auffallende Verschiedenheit. In einigen Präparaten beobachtet man auf den Faltenkuppen keine Spur von Oberflächenepithel, während gerade in den klassischsten Fällen von Enteritis hypertrophica die Schnitte, die eine ziemlich stark ergriffene Mucosa und eine mächtig verdickte Submucosa aufweisen, sehr wohlerhaltene event. nur leicht aufgelockerte Epithelienabgrenzung erkennen lassen. Die Epithelzellen sind selten merklich niedriger und abgeflacht, wie Bang angibt. Sehr häufig fehlten in den Präparaten die Epithelüberzüge der Zottenspitzen, dagegen sind sie an der Seite noch gut erhalten. Diese Schnitte, die solche Veränderungen aufwiesen, stammten nachweislich von mangelhaft behandeltem Material. Niemals habe ich aber an solchen Zottenspitzen oder sonst irgendwie gegen das Darmlumen hin mangelhafte Färbung der Kerne, Abänderungen oder Mangel der Strukturverhältnisse aufgefunden, ganz abgesehen von regressiven Metamorphosen, die auf Verkäsung hingewiesen hätten. Ich kann mich daher nicht den Ansichten von Johne, Markus, Bongert anschließen, die diese Veränderung für Koagulationsnekrose ansprechen. Ich stimme vielmehr Bang zu, dieses Fehlen der Tinktionsfähigkeit der Spitzen usw. als eine Folge der schnell nach dem Tode eintretenden Mazeration zu deuten. Habe ich doch auch Präparate von normalen Därmen speziell darauf untersucht, ob je nach der Zeitdauer, wo sie fixiert wurden, Desquamation der Epithelien und Abnahme der Tinktionsfähigkeit eintrete oder nicht. Ich gelangte dabei zu Beobachtungen, die täuschend ähnlich den vorhin beschriebenen Strukturabänderungen waren. Schon nach Nothnagel[1]) beweist der

[1]) Zeitschrift f. klinische Medizin, Bd. IV, S. 423.



Befund des Epithelmangels nicht im entferntesten, daß irgend ein bestimmter anatomischer Prozeß bestanden habe, er fand bei der Untersuchung des Jejunum, Ileum und Colon verschiedener Individuen niemals auf den freien Schleimhautpartien Epithelien aufsitzen. Er sagt daher ganz deutlich: die Desquamation des Epithels, welche man so regelmäßig mit und ohne Erkrankung des Darms antrifft, ist nicht von der Behandlungsmethode allein, sondern von der Zeit, in welcher nach dem Tode die Darmstücke fixiert werden, abhängig, und somit zweifellos als postmortale Erscheinung zu deuten. — Bedenkt man nun, daß manchmal Stunden vergingen, ehe die dem Körper entnommenen Darmstücke, die vielleicht noch eine lange Reise gemacht hatten, in eine Fixationsflüssigkeit kamen, so wird man die Mehrzahl der Veränderungen auf Mazeration zurückführen können. In meinen Fällen war dies auch in eklatanter Weise möglich, obschon auch Abstoßung von krankem Gewebe beobachtet wurde.

Der Zentralkanal ist nur in den frischen Fällen sehr weit; sonst ist er immer eng und scheint durch das reichliche Bindegewebe und die umgebenden Muskelfasern gedrückt. Immer findet man subepithelial die Blutkapillaren leicht erweitert und prall mit Blutkörperchen gefüllt, selten wird Blutpigment an Zellen gebunden beobachtet. In den meisten Fällen enthält das retikuläre Bindegewebe neben Lymphozyteninfiltration auch Nester und Gruppen von Epitheloidzellen, oft auch nur Riesenzellen, die später näher beschrieben werden.

Die Mucosa besteht aus retikulärem Bindegewebe, Muskelfasern, vielen Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten, Blut- und Lymphgefäßen, untermischt mit einem Epitheloid- und Riesenzellengewebe. Stets ist sie mehr oder weniger verdickt, gefaltet oder gewulstet. Auffällig ist nur, daß die Mucosa in den Fällen, wo die größte Darmverdickung beobachtet wird, immer nur ein Drittel der Submucosaverdickung ausmacht, wogegen sie doch in frischen Fällen die Submucosa an Mächtigkeit immer um das 10—15fache übertrifft. Die Faltenbildung geschieht wie normal durch Biegung der Schleimhaut, nur sehr selten, wie Bongert angibt, infolge Druckverschiebungen, die die Submucosa von der Muscularis in die Höhe pressen und dann seitlich zusammenlegen. In den Fällen, wo die Mucosa als scheinbar schmaler Streifen der mächtigen Submucosa aufsitzt, werden die Wülste, die allein noch gebildet werden, durch die verschiedene Dicke der letztern gebildet, denn die Muscularis mucosae verläuft nicht wie bei den gefalteten Schleimhautabschnitten in Biegungen, sondern gerade oder als leicht verbogene Linie durch das Granulationsgewebe. Den Veränderungen der Mucosa eigen ist die zellige Infiltration im Zentralkanal der Zotten oder um denselben in Nestern, Gruppen, Säulen, Strängen und Streifen.

die mehr oder weniger eng begrenzt oder diffus zwischen das interglanduläre Bindegewebe hineinwuchern. Dieses Granulationsgewebe besteht aus großen, polygonalen, auch unregelmäßigen platten Zellen mit viel Protoplasma und einem oder mehreren großen, bläschenförmigen, ovalen oder unregelmäßigen Kernen. Die Größe der Zellen wechselt zwischen 8—14 μ. Das Protoplasma färbt sich mit allen sauren Bestandteilen der Farbstofflösungen. Es ist leicht vakuolisiert, oft auch leicht körnig (Bazillengehalt). Die Kerne sind chromatinarm und färben sich infolgedessen schlecht, die Chromatinkörner stehen wandständig. Zellgruppen, wie diese Epitheloidzellen, wie man sie richtig bezeichnet, erscheinen heller als die benachbarten stark gefärbten Leukozyten. Sind diese Zellen in einzelnen Präparaten ausschließlich vorhanden, so kommen in andern wieder Mischungen mit typischen Riesenzellen oder ausschließlich Gruppen solcher vor. Atypische Riesenzellen mit nur 3—6 Kernen findet man immer. Die Riesenzellen bestehen aus einer stark vakuolisierten 40—50 μ breiten Protoplasmaplatte und vielen 10—25, peripher-, kronen- oder rosenkranzartig angelagerten, bläschenförmigen Kernen. Ist dieses Granulationsgewebe im Stratum glandulare der Mucosa in einigen Präparaten in überwiegender Menge vorhanden, so drängt es die LIEBERKÜHN'schen Drüsen auseinander, drückt die Ausführungsgänge dieser Drüsen, so daß scheinbar nur noch Überreste von denselben vorhanden sind. Die Ausdehnung des Epitheloidzellengewebes ist sehr verschieden, oft ist es nur in den Zotten oder in der Mucosa und in den Zotten; es muß hier auf die Befunde bei den einzelnen Fällen verwiesen werden. Je tiefer es in die Schleimhaut gelangt, um so deutlicher ist aber sein Verlauf entlang der Lymphgefäße.

Die LIEBERKÜHN'schen Krypten, deren Endschläuche oft bis zu 250 μ auseinander liegen, verlaufen gerade; die Ausführungsgänge können selten verfolgt werden, ihre Breite beträgt durchschnittlich 50—100 μ. Sie sind zylindrisch, oft aber auch ausgebuchtet. Das sezernierende Zylinderepithel enthält viel Becherzellen, immer wird starke Schleimsekretion beobachtet. In der Umgebung der Drüsen spielen in 50 Proz. der Fälle azidophile Zellen eine große Rolle. Diese Eosinophilen, denen anfänglich eine pathognomonische Bedeutung zugemessen wurde, waren aber in ihrer Menge so verschieden und wechselten in ihrer Größe so stark, daß diesbezüglich eingehendere Untersuchungen angestellt werden müssen. In Fall 10 erreichten sie die Mächtigkeit, wie sie bei der Lokaleosinophilie parasitärer Erkrankungen (FÖLGER usw.) beobachtet wird. Die chemotaktische Wirkung gewisser Stoffe, nach EHRLICH[1]) die „Zerfallsprodukte epithelialer und epitheloider

[1]) **Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes, Berlin 1891.**



Zellen" auf die eosinophilen Zellen des Blutes, führt zu Anhäufungen in den Geweben. Diese Annahme fände im Fall 10 seine Berechtigung, denn es fehlen ja alle Epitheloidzellen, und die Darmschleimhaut ist in Regeneration begriffen. Solange man aber über die Entstehung der Lokaleosinophilie bei zooparasitären Erkrankungen, wo doch eine Erklärung naheliegt, nicht näher unterrichtet ist, so lange werden wir uns auch hier mit Theorien begnügen müssen. Die Mengenverhältnisse der eosinophilen Zellen im Darmkanal sind überaus wechselreich und fehlen auch bestimmte Normen, so daß die Beurteilung ev. Lokaleosinophilie sehr schwer sein kann. Das sei hier erwähnt, daß STUTZ[1]) bei seinen Untersuchungen an menschlichem tuberkulösem Darmmaterial nie eine über die Norm vermehrte Zahl der Eosinophilen will beobachtet haben. Auch mir sind nie die Eosinophilen in Darmtuberkuloseschnitten aufgefallen, ganz abgesehen davon, daß ich eine so reichliche Verteilung, wie ich sie bei einigen Fällen von Enteritis hypertrophica beobachtet, je im Darmkanal gesehen habe.

Man muß sich aber vor Täuschung bewahren, denn die körnig zerfallenen BANG'schen Bazillen haben namentlich in Schnitten und da, wo sie in dichten Haufen liegen, Ähnlichkeit mit den Granulaanordnungen der azidophilen Zellen. Es ist dies vielleicht ein Grund, warum die Krankheit nicht schon früher beobachtet wurde, denn die Primärveränderungen im Darm sind histologisch manchmal nur auf einige wenige bazillenreiche, körnige Zellen zurückzuführen. —

In Schnitten, die durch Stellen mit ramifizierten Kapillarblutungen geführt sind, erscheinen die Blutgefäße, die sich unterhalb des Zottenepithels und im interglandulären Bindegewebe verteilen, prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Die Lymphgefäße sind oft sehr weit und tragen vereinzelt in ihrem Lumen Epitheloidzellen oder man findet solche, die sich entlang der Lymphspalten weiter nach der Submucosa vorschieben. Als Reaktionsprodukte des Lymphsystems findet man überall kleinere oder größere Leukozytennester, die die Epitheloidzellengruppen umlagern. In der Mehrzahl der Fälle waren die Endschläuche der Krypten durch einen breiten Streifen von Epitheloidzellen von der Muscularis mucosae abgedrängt, so daß das Stratum granulosum eine starke Verbreiterung erfährt. Die Gruppen sind dann häufig von abgesprengten Muskelfasern der Muscularis mucosae durchzogen.

Die Muscularis mucosae erscheint normal, sie durchzieht als schmaler Streifen, die entweder einseitig oder beidseitig veränderten Schleimhautabschnitte der Darmwand. Oft ist sie durch Stränge von

[1]) Inaug.-Dissertation, Bonn 1895.



Epitheloidzellen unterbrochen; oft trägt sie auf der Mucosafläche einen breiten Leukozytenwall.

Die Submucosa ist bei schwacher Verdickung der Darmwand nur in geringem Maße mit ergriffen; in 80 Proz. der untersuchten Fälle sind aber Epitheloidzellen in großer Menge durch die Muskularis mucosae hindurchgedrungen und verbreiten sich längs derselben in breiten Streifen oder in Nestern oder in granulomartigen, unabhängigen Gewebsschichten. Da die Verbreitung immer längs der Lymphgefäße geschieht, so ist es nicht zu verwundern, daß man auch zerstreute Gruppen von blassen, polygonalen Zellen zerstreut im scheinbar gesunden Bindegewebe der Submucosa antreffen kann. In den Fällen 4 und 6 besteht die Submucosa ausschließlich aus Epitheloidzellen, die sarkomartig gelagert sind. Die Zellen haben immer einen chromatinarmen Kern und vakuolisiertes Protoplasma, zwischen hinein verteilt sich ein Bindegewebsfasernetz von wechselnder Dichte. Die Rundzellen sind immer in Nestern angeordnet. Einmal konnte eine zwiebelschalenartige Schichtung der Epitheloidzellen gefunden werden (den Carcinomperlen zum Verwechseln ähnlich). Ob dies die Knoten sind, die von einigen Forschern beschrieben werden, scheint fraglich zu sein. Die Blutgefäße verteilen sich im subfollikulären Bindegewebe. Das Granulomgewebe ist ziemlich arm an Kapillaren. Riesenzellen konnten nur in einem Präparat in Einzahl gefunden werden.

Die PEYER'schen Plaques sind leicht vergrößert, in ihren Knoten liegen zerstreut vereinzelte Epitheloidzellen. Die Solitärfollikel zeigen manchmal eine Vermehrung der lymphoiden Elemente. Ihre Größe ist aber oft durch das umliegende Gewebe beeinträchtigt.

Über die Muscularis hinaus scheint die Hyperplasie nur selten zu gehen. In 2 Fällen verhinderte der Leukozytenwall, der die Epitheloidzellen umgibt, nicht, daß die bekannten Elemente in das intermuskuläre Bindegewebe eindrangen und als vereinzelte Nester mit Gefäßquerschnitten und Rundzellengruppen angetroffen wurden.

In solchen Fällen zeigt die Serosa auch eine nicht unerhebliche, zellige Infiltration, leichte Wucherung der subserösen, fixen Bindegewebselemente. Dieses Gewebe springt oft mit breiter Basis von dem Darmrand weg. Diese Fransen sind aber immer mit Epithel bekleidet. Die Blutgefäße und die Lymphräume sind groß und weit. Vereinzelte Epitheloidzellengruppen kann man in den letztern antreffen.

Schnitte durch die Blinddarm-, Colon- und Mastdarmwandungen zeigen in Fällen starker Affektion einen leichten Mangel an Darmkrypten. Zwischen dieselben drängen sich in Zylinderschichtung vom Darmepithel aus Epitheloidzellen, die in 1—10 Zahl nebeneinander oder untereinander liegen. Ist die Submucosa mit ergriffen, so zeigen

sich ähnliche Verhältnisse wie beim Dünndarm. Das Oberflächenepithel und dasjenige der Darmeigendrüsen ist reich an Becherzellen. Entsprechend den Pigmentierungen der Faltenkuppen findet man weite Blutgefäße und Blutfarbstoffablagerungen. In den Faltenverdickungen des Colons ist immer die Submucosa mächtig mit ergriffen. Auch hier beobachtete man einen Reichtum an eosinophilen Zellen und häufig kleinzellige Infiltration des intermusculären Bindegewebes. Nie habe ich eine Erkrankung der Serosa des Dickdarms oder Epitheloidzellen gefunden.

In Schnitten durch die Mesenterialdrüsen findet man in den Rindensinus hauptsächlich subkapsulär, kuppenartig die Rindenknoten umgebend, verschieden starke Ansammlungen von polyedrischen Epitheloidzellen. Selten findet man sie in den Marksträngen, von wo aus sie gegen die Zentralsinus vorwandern und die Lymphoidelemente verdrängen. In den Knoten selbst trifft man immer nur ein oder zwei große Zellen. Riesenzellen sind in den Mesenterialdrüsen überaus selten. Die Pigmentierung besteht aus kleinen, schwachen Körnchen, die an Zellen gelagert entlang der Trabekel vorkommen. Ihre Reaktion mit NH_4S zeigt auf Abkunft von Blutfarbstoff hin; eosinophile Zellen sind in den Knoten nicht selten. Die Mächtigkeit der Ansammlung von Epitheloidzellen wechselt auch hier von Fall zu Fall.

Schnitte durch tuberkulöse Veränderungen der Mesenterialdrüsen oder andere begrenzte tuberkulöse Prozesse geben auf den ersten Blick ein ganz anderes Bild; die zentrale Nekrose, die vielen Riesenzellen, der Bindegewebssaum, der den tuberkulösen Prozeß umgibt, sind fast bei jedem Fall solcher Veränderungen vorhanden, so daß der Unterschied ein überaus auffälliger ist. Ganz abgesehen davon, daß der Bazillenreichtum ein sehr spärlicher ist.

Durch die eingangs erwähnten Färbemethoden wird es möglich, die Bazillen, die anderswo näher beschrieben werden, in kolossaler Menge aufzufinden. Die Epitheloid- und Riesenzellen allein sind prall mit den Bang'schen Bazillen vollgepfropft, so daß rote, bezw. blaue Kleckse in den Übersichtspräparaten entstehen. Die Riesenzellen und die Zellen der Submucosa enthalten die Bazillen in wechselnder Menge; meistenteils sind sie in der Submucosa auch leicht körnig zerfallen. Man findet auch viel Zellen, die von den Parasiten verschont sind. Oft liegen die Bazillen auch vereinzelt außerhalb der Zellen, nie habe ich sie in den Epithelien, nie in den Muskelfasern, nie in den Lieberkühn'schen Drüsenepithelien oder Drüsenräumen gefunden. In den Mesenterialdrüsen sind sie spärlicher. Vereinzelte Zellen sind nur noch prall gefüllt und auch nur dann, wenn die Zellen subkapsulär liegen.



Andere Bazillen findet man auf den Epithelien und in den Mesenterialdrüsen häufig, es sind Coccen oder Coli-Stäbchen.

Zusammenfassend kann betont werden, daß die Veränderungen an einzelnen Stellen mit denjenigen eines jungen Tuberkels Ähnlichkeit besitzen, daß aber alle Erscheinungen der regressiven Metamorphose, wie sie ja gerade beim Rinde immer eintreten, vollkommen fehlen und auch nie zur Beobachtung gelangen. Das histologische Bild mit seinem Reichtum an Bazillen, seinen Epitheloidzellen und der allgemeinen Hyperplasie der Schleimhaut besitzt in vielem eine Übereinstimmung mit den leprösen Veränderungen, wenn auch hier in manchen Beziehungen die Einzelheiten nicht ganz zutreffend sind.

Die Befunde decken sich mit denjenigen, die an Originalpräparaten von Prof. Bang aufgenommen wurden.

Pathogenese.

Sowohl die pathologische Anatomie als auch die histologischen Beobachtungen geben uns einen Einblick in das Wesen der Infektion, die nur auf dem Wege der Fütterung eintreten kann und darum ihre Veränderungen vollkommen auf den Darm und die benachbarten Lymphdrüsen lokalisiert. Mit der Nahrung, vornehmlich zur Zeit des Weideganges aufgenommen, dringt der Bazillus durch die Epithelien, die nicht unbedingt verletzt zu sein brauchen, in das Lymphgefäßsystem der Schleimhaut, wo er durch seine Vermehrung — denn einzig und allein diese Reizwirkung kommt in Betracht — eine Lokalreaktion hervorruft. Die fixen Zellen der adenoiden Elemente der Mucosa sind dabei rege beteiligt. Aus ihnen entstehen die Epitheloidzellen und die Riesenzellen. Von der Darmschleimhaut aus werden durch die Lymphbahnen die einzelnen bazillenreichen Zellen verschleppt und gelangen so in die Mesenterialdrüsen, wo sie teils der Zerstörung anheimfallen, teils zu neuen Granulombildungen Veranlassung geben. Es erklärt sich hieraus die Lokalisation der Epitheloidzellen an der Eintrittsstelle der Lymphgefäße in die Drüsen und die verschiedenen Bazillenmengen der einzelnen Epitheloidzellen.

Daß die Lokalisation hauptsächlich in den lymphatischen Apparaten ihren Anfang nimmt, beweist die Tatsache, daß alle Veränderungen des Darmkanals im Endteil des Ileums ihren Anfang nehmen, und daß dieser Darmabschnitt, der ja, wie die Normalhistologie lehrt, am reichhaltigsten an lymphoiden Elementen ist, in 81 Proz. der Fälle



Fall Nr.	Lokalisation der pathologischen Veränderungen:	Bazillennachweis.	Tuberkulose: Lokalisation derselben.	Dicke der Mucosa mm	Dicke der Submucosa	Faltenkammhöhe mm
1.	Jejunum, Ileum, Endabschnitt des Rectums. Mesenterialdrüsen	+	—	1.6	—	2.2
2.	Labmagen, ganze Darmkanal, Mesenterialdrüsen	+ ohne Labmagen	—	1.5	4.0-5.0 mm	—
3.	Labmagen, Dünndarm	+	—	0.700	700 μ	—
4.	Ileum, Jejunum, Mesenterialdrüsen, Labmagen	+ ohne Labmagen	Lungen bdstg., Bronchialdrüsen	1.6	180—200 μ	3.5-4.0
5.	Labm., Ileum, Rectum, Beginn Coecum, Mesenterialdr.	+ ohne Labmagen	—	—	—	—
6.	Jejunum, Ileum, Mesenterialdrüsen	+	—	1.0	2.5-3.5 mm	—
7.	Duodenum, Ileum, Jejunum, leicht Mesenterialdrüsen	+ Mesenterialdr. wenig	—	2.0	250 μ	4.7
8.	Jejunum, Ileum, Coecum, Colon, Mesenterialdrüsen	+ Mesenterialdr. wenig	—	1.8	600 – 750 μ	4.5-5.7
9.	Ileum	+	—	1.3	0.6 mm	5.0-6.0
10.	Ileum	+	—	1.5	100 μ	3.7
11a.	Labmagen, Jejunum, Ileum, Coecum, Mesenterialdrüsen	+ ohne Labmagen	Bronchopneumonie, Bronchialdrüsen	0.750	100 μ	2.0
11b.	Sektion fehlt.					
12.	Jejunum, Mesenterialdrüsen	+	Lungen, Pleura, Bronchial-, Mediastinal- u. Portaldrüsen	0.8-1.2	150—200 μ	2.3
13.	Jejunum, Ileum, Coecum, Colon, Mesenterialdrüsen, Labmagen	+ ohne Labmagen	Mesenterial- und Mediastinaldrüsen	1.0	0.2-0.4 mm	2.3-3.2
14.	Ileum, Mesenterialdrüsen, Jejunum, Beginn Colon	+	Tuberkulose d. v. l. Lungenlappen u. d. m. l. Lappen. Bronchialdrüsen	0.800	0.35 mm	—
15.	Ileum, Rektum	+	Mesenterialdrüsen, Miliartuberkulose d. Lungen u. d. linken Mediastinaldrüsen	1.2	100—140 μ	3.6
16.	Labmagen, Jejunum, Ileum, Coecum, Rectum, Beginn Colon, Mesenterialdrüsen	+ ohne Labmagen	2 Mesenterialdr., Portaldr. Leber, Lunge u. Pleura bdstg. Bronchial- u. Mediastinaldr.	1.3-1.55	1.8-2.5 mm	3.0-4.5
17a.	Ileum, Ileo-coecalklappe, Coecum, Colon, Rectum, Mesenterialdrüs., Labmagen	+ ohne Labmagen	Mesenterialdrüsen, Bronchialdrüsen, rechter Lungenlappen	—	—	—
17b.	Sektion fehlt					
18.	Ileum, Coecum	+	—			
19.	Labmagen, Jejunum, Rectum	+ ohne Labmagen	Pleura, Lunge, Mesenterialdrüsen	1,1	1.5 mm	—
20.	Labmagen, Jejunum Mesenterialdrüsen	+ ohne Labmagen	—			
21.	Sektion fehlt					
22.	Labmagen, Jejunum, Ileum, Mesenterialdrüsen	+ ohne Labmagen	—	2.0	0.1-0.5 mm	—

Dicke der Serosa	Epithel	Riesenzellen D = Darm M = Mesenterialdr.	Submucosa mit erkrankt +++ od. —	Eosinophile Zellen	LIEBERKÜHN'sche Drüs. erkr. oder nicht	Impfversuche	Kulturversuche
—	fehlt	D = + M = +	+ bedeutet schwach	+++ sehr viel	+	2 Meerschweinchen	—
—	gut erhalten	D = 0 M = 0	++++ sehr stark	++ viel	+	—	ja
—	erhalten	D = 0 M = 0	++	—	+	—	
—	mangelhaft	D = + M = 0	—	+	+	1 Meerschweinchen	—
—	erhalten	D = 0 M = 0	+	—	—	—	—
—	häufig gut erhalten	D = 0 M = 0	++++	+++	+	12 + 2 Meerschweinchen, 1 Huhn	—
—	fehlt	D = + M = 0	+	++	—	8 Meerschweinchen	—
—	erhalten	D = + M = 0	+	++	+	4 Meerschweinchen	ja
verdickt	erhalten	D = 0	+	++	+	8 + 2 Meerschweinchen, 6 Mäuse, 4 Hühner, 6 Ratten, 4 Tauben, 4 Kaninchen	ja
2.5 mm	erhalten	D = nur Riesenz.	—	++++ massenhaft	—	2 Meerschweinchen 10 Ratten	ja
—	fehlt	D = + M = 0	+ Ileum	+++	+	2 Meerschweinchen 4 Mäuse	—
—	erhalten	D = +, Il. selten M = 0	+	+	+	—	ja
—	erhalten	D = 0 M = 0	++	++	+	3 Meerschweinchen	ja
250 μ	fehlt	D = 0 M = 0	+	+	—	5 Meerschweinchen	—
—	fehlt häufig	D = +	+	++	+	—	—
—	sehr gut erhalten	D = + M = 0	++++	+	—	3 Hühner, 4 Kaninchen 8 Meerschweinchen, 2 Tauben, 1 Ziege	ja
—	—	D = 0	++	—	—		—
		D = 0	++	—	—		—
	fehlt	D = 0	+++	+	+	—	—
	zum Teil fehlend	D = 0	?	—	—	1 Huhn	—
	fehlt	D = +	++	+	+	1 Meerschweinchen	ja

am stärksten verändert befunden wird. Weiter nach rückwärts bildet dann der Kotbrei das verbreitende Moment, denn gerade in den Partien, wo derselbe längere Zeit verweilt, finden wir auch in den fortgeschrittenen Fällen Gewebsveränderungen, so im Blinddarmgrund und im flaschenförmigen Teil des Rektums.

Unter dem Einfluß der Darmperistaltik, der Futtermassen und Darmbakterien geschieht ja immer eine Abschilferung der anfänglich erkrankten Zottenspitzen, und so werden die Epitheloidzellen mit Bazillen vollgepfropft, im Darmschleim eingehüllt, weiter geschoben und infizieren so die nachfolgenden Darmabschnitte. Es ist daher verständlich, daß man in manchen Fällen die Bazillenhaufen in den Fäzes nachweisen kann. Je ausgedehnter natürlich die Darmveränderungen sind, und je näher sie dem Anus liegen, um so leichter wird daher durch die Abschiebung des Gewebes der Bazillennachweis gelingen und um so mehr wird ein erkranktes Tier seine Umgebung durch seinen infektiösen Kot verunreinigen und zur Verbreitung der Krankheit beitragen.

Die Abstoßungen des kranken Gewebes werden immer wieder durch eine etwas flache Epitheldecke regeneriert, nie bleibt ein Ulcus oder sonst ein großer Gewebsdefekt bestehen. Hauptsächlich hat diese Abschilferung, die in kleinerm Maßstabe auch im normalen Darm vorkommt, nicht den Zweck, nekrotisches Gewebe zu eliminieren, denn solches kommt überhaupt nicht vor.

Der Bazillus bleibt vollkommen lokalisiert; in mehreren Fällen, welche genau darauf untersucht wurden, ist es mir nicht einmal gelungen, ihn in den Lymphdrüsen, die mit den erkrankten Darmabschnitten korrespondierten, nachzuweisen, wie viel weniger sind wir da zur Annahme berechtigt, ihn in anderen Organen antreffen zu können.

Seine Anwesenheit in noch so großer Menge hat keinen Einfluß auf den Gesamtorganismus, erst wenn die Gewebsveränderungen, die unter seiner Einwirkung entstehen, eine gewisse Ausdehnung erreicht haben, und die Resorptionsfähigkeit der Darmwand verkleinert und herabgesetzt sind, stellen sich die genannten Krankheitssypmtome ein.

Es folgt auch hieraus, daß die Pathogenese nicht für Tuberkulose spricht und daß alle die Wirkungen, die der Bazillus ausübt, rein lokaler Natur sind, und daß er selbst in seiner Verbreitung auf einen engen Bezirk des Organismus beschränkt bleibt. Die Infektion und die Verbreitung geschieht von den Lymphbahnen aus.

Interessant sind die Beobachtungen, daß in 40—50 Proz. der Fälle echte Tuberkulose mit der Enteritis hypertrophica gepaart vorkommen kann. Es gelangen da tuberkulöse Veränderungen zum Nachweis, die auf eine allgemeine Verbreitung der Tuberkel-



bazillen im Organismus hindeuten. Sowohl RIECK als auch BONGERT fanden dabei Veränderungen auf dem Peritoneum, der Leber und den Gekrösdrüsen.

Bei meinen Beobachtungen, die in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt sind, war die Tuberkulose, wie auch in einem Fall von BORGEAUD, auf Lunge, Pleura, Leber und Lymphdrüsen beschränkt und nie war ein genetischer Zusammenhang mit den Veränderungen im Darmkanal nachweisbar.

In den überaus typischen Fällen dagegen fehlt jede Tuberkulose; es werden auch dort erst die mächtigen charakteristischen Gewebsveränderungen in ausgesprochenem Maße vorgefunden.

In welchem Verhältnis diese beiden Erkrankungen zueinander stehen, darüber können die z. Z. vorliegenden Versuche keinen Aufschluß geben. LIÉNAUX und VAN DEN EECKHOUT wollen nach intravenöser Injektion von Mesenterialdrüsenemulsion bei einer Kuh, die an Enteritis hypertrophica litt, eine gewisse Immunität gegen eine nachfolgende Injektion von echten Tuberkelbazillen beobachtet haben.

Uber die Beziehungen der Enteritis hypertrophica zur Magen-Darmstrongylosis.

In seiner Publikation schreibt BANG folgendes:

„Nach den Äußerungen vieler englischer Tierärzte ist BANG berechtigt, anzunehmen, daß die Krankheit in England eine ziemlich große Rolle spielt. Sie wurde daselbst wahrscheinlich oft mit Magen- und Darmstrongylose verwechselt. In Verbindung muß er auch die Aufmerksamkeit darauf lenken, daß die neulich von O. SCHNYDER als Magen-Darmstrongylosis beschriebene, in der Züricher Gegend häufig vorkommende, sogenannte „Kaltbrändigkeit", eine sehr große Ähnlichkeit mit unserer Erkrankung darbietet. Es wäre wohl denkbar, daß es sich daselbst, sowie in England um eine Kombination der Strongylose mit der spezifischen Enteritis handeln könne."

Durch Vermittlung des genannten Verfassers und seines Mitarbeiters J. BLUNSCHY bin ich in die angenehme Lage versetzt worden, sowohl frisches Material als auch eingebettete Darmstücke aus den schon von O. SCHNYDER beschriebenen Fällen auf das Vorhandensein von säurefesten Bazillen zu untersuchen. In 2 Fällen von konserviertem Material und in einem frischen Fall (Nr. 22) ist mir dies gelungen, und somit ist die Kombination von Magen- und Darmstrongylosis mit der Enteritis hypertrophica bovis specifica auch für die Schweiz als sicher festgelegt.



Durch den gelungenen Nachweis der säurefesten Stäbchen ist nun auch die Erklärung für die rätselhaften Veränderungen der Dünndarmschleimhaut und des Dickdarmes gefunden, die BLUNSCHY unter seinen „Indirekten Läsionen" noch nicht geben konnte. Er sagt in seiner Arbeit:

„Zwischendrein liegen massenhaft große Zellen mit sehr viel Protoplasma und großen bläschenförmigen Kernen mit nur schwacher Tinktion; fragliche Zellen haben den Typus von Endothelzellen. Welcher Art diese, fast die gesamte Mucosa einnehmenden Zellen, d. h. woher sie stammen mögen, kann nicht ermittelt werden."

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf Fall 16 und 17 der SCHNYDER'schen Arbeit. Es würde zu weit führen, würde ich die ganzen Befunde wiedergeben; ich beschränke mich daher auf Fall 16. den ich in extenso wiedergebe und daran meine histologischen Befunde anschließe. Fall 22 meiner Untersuchungen diene zur Ergänzung.

Es werden folgende Angaben gemacht (S. 199—201 der Arbeit im Schweizer Archiv für Tierheilkunde):

16. Fall.

Kuh, grau, 4 Jahre alt, den 5. Juni 1905 wegen den Folgen der Kaltbrändigkeit geschlachtet.

Anamnese: Die von Herrn W. B. in H. anfangs Februar aus dem Kanton Schwyz bezogene, schon beim Ankauf mager gewesene Kuh soll Mitte Februar gekalbt haben.

Spezialsymptome, Verlauf und Therapie: Am 4. April zeigte dieses Tier auffallend schlechten Ernährungszustand, sehr verminderten, wählerischen Appetit, matten Gang. Rege Pansenperistaltik und oft polternde Darmgeräusche, beim Wiederkauen 61 Schläge pro Bissen, viel Zähneknirschen, linke Hungergrube ziemlich tympanitisch, Kot dünnbreiig und in leichtem Bogen abgehend.

Obwohl die Kuh nur sehr wenig Futter zu sich nehme, soll sie doch täglich zirka 80 l Wasser saufen.

Es werden ihr 200.0 g Creolin, täglich dreimal 1 Eßlöffel voll in $^1/_2$ l Wasser verordnet.

Den 8. April hat die Kuh noch stärkeren Durchfall, weshalb 50,0 Tannoform und 50.0 g Tannalbin Ia verschrieben werden. Davon werden täglich dreimal 1 Eßlöffel voll in $^1/_2$ l dünnem Flachssamenschleim verabreicht. Daraufhin lassen sich den 10. April weniger polternde Magen-Darmgeräusche hören, die Fäzes sind aber noch gleich dünn. Temperatur: 38.7° C. Pulse 52 per Minute. Beim Bergaufführen steht sie zirka alle 5 Schritte still und knirscht zwei- bis dreimal hintereinander laut mit den Zähnen. Es werden ihr nochmals 50.0 Tannoform und 50 Tannalbin verordnet, ebenso wird der Besitzer angehalten, täglich nur 30 l Wasser zu verabfolgen.

An einem Bündel halbdürrer Eichenzweige, das dem Tier in der Krippe vorgelegt wurde, nagt es mit Begierde.

Den 13. April wird die Kuh einem anderen Landwirte in die Obhut gegeben. An dem neuen Standorte erhält das Tier täglich 30 l lauwarmen



Gerstenschleim als Tränke, dabei Heu, Kleie und als Medizin abermals 50,0 Tannoform.

Am 24. April zeigt die Kuh dickern Kotabgang, wiederkaut mit 52 Schlägen pro Bissen gegenüber früher zu 61 und sogar 72 Schlägen. Das tägliche Milchquantum ist von 2 auf 3 l gestiegen.

Nachdem die Kuh zirka 3 Wochen in dem gleichen Zustande sich befand, die Fäzes stets dickbreiig wie bei den übrigen Stalltieren waren und die Flanken sich mehr mit Futter füllten, so wagte der neue Besitzer es sogar, das Tier am 4. Mai auf die Weide zu treiben.

Das junge, trockene Gras verursachte keinen besonders dünnern Kotabgang. Als aber die Kuh auf der Weide ein Bächlein entdeckt hatte, stillte sie ihren Durst wieder nach Belieben und die diarrhöischen Erscheinungen stellten sich plötzlich wieder ein. Auf abermaligen Wasserentzug besserte sich die Kotkonsistenz wieder, der Ernährungszustand aber ging doch immer mehr zurück. Den 2. Juni war das Tier zum Skelette abgemagert, in den Flanken ganz eingefallen, Bauch hoch aufgezogen, in der Dammgegend gespalten bis zur Scheide hinauf. Beim Kotabsetzen wird ein hoher Buckel gemacht, aber die Entleerungen sind nicht sehr dünnbreiig. Temperatur: 38,7° C. Puls, rektal abgenommen, 80 per Minute, Auge noch ziemlich glänzend, doch tief im Kopf sitzend, Konjunktiven blaß, sehr blaß und blutleer erscheint auch das Euter, Milchquantum noch 1½ l pro Tag. Ohrenspiel und Kopfbewegungen sind recht lebhaft, dagegen steht das Tier während dem Füttern oft von der Krippe zurück und knirscht laut mit den Zähnen. Nirgends Hautödem!

Sektionsbefund: Sehr mageres und ziemlich feuchtes Fleisch. Nirgends Tuberkuloseherde zu finden. Labmageninhalt sandig und so dünnbreiig, daß der ganze Inhalt ausfließen würde, wenn man den Magen geöffnet auf den Boden legte. Fundusschleimhaut leicht gequollen, blaßrot, stellenweise mit kleinen Erosionen, auf Handtellergröße 2—3 Wurmknötchen, Pylorusschleimhaut stärker gerötet als die des Fundus, doch kein Ödem. Übrige Mägen klein, auffallend groß dagegen sind die Gedärme.

Der Dünndarm mißt vom Pylorus bis zum Blinddarmeingang 52.5 m. Er ist bis zum 26½ m 6 cm breit, bläulich gefärbt, von da bis zum 31. m gelbrötlich, nur 4½ cm breit, dafür mit dickerer Wandung, stark gequollenen Lymphdrüsen. Von dem 31. m bis zum 49. m ist der Darm wiederum bläulich, und weiter, mit weniger Drüsen, dann vom 49. bis 52½ m nochmals gelbrötlich und kontrahierter Wandung. In den gelbrötlichen, dickwandigen Darmpartien erscheint die Schleimhaut gequollen und zeigt starke Fältelung, namentlich Längsfalten, die auf der Faltenhöhe intensiv gerötet sind. Blinddarmschleimhaut ebenfalls geschwollen und gerötet. Grimmdärme sehr weit. Inhalt im ganzen Dünndarm sehr wässerig, grünlich, ohne die stark verschiedenen Färbungen wie bei Fall 9, dünnwässerig auch im ganzen Dickdarm.

Gesamtinhalt des Labmagens 1 l (während dem Schlachten sind ca. 2 Liter ausgelaufen.)

Gesamtinhalt des	Dünndarmes	12	Liter.
„ „	Blinddarmes	6	„
„ „	Grimm-Mastdarmes	5	„

Seröse Labmagenentzündung, chron. Dünndarmkatarrh 7 m.

Wurmergebnis: In 1200 cm³ Labmageninhalt: 9116 Würmer: 5814 Strgl. Ostertagi-Stiles, 3303 Strgl. retortaeform.



In Zwölffinger- resp. Dünn-Dickdarm: 1000 Würmer: Ostertagi-Stiles.

Außer im Zwölffingerdarme im ganzen Dünn- und Dickdarme keine weitern Strongyliden.

Eigener histologischer Befund: Dicke der Mucosa 2.1 mm, der Submucosa 500—700 μ; Zotten: kolbig-fransenförmig, Epithel: meistenteils abgesoßen. In den Zottenspitzen Nester von Epitheloidzellen, die sehr reich an kleinen, dicken säurefesten Stäbchen sind, Riesenzellen fehlen. Von da aus wird entweder die ganze Mucosa mit großen, blassen Zellen erfüllt, oder drängen sich nur Stränge zwischen die Lieberkühn'schen Drüsen. Die Krypten sind normal, in hrer Umgebung sind sehr viel Leukozytennester. Die Endschläuche sind durch einen 150—200 μ breiten Streifen von Epitheloidzellen von der Muscularis mucosae abgedrängt. Die Submucosa besteht aus Epitheloidzellen, die in einem Faserwerk von Bindegewebe liegen, sie sind reich an Bazillen. Die Muscularis und die Serosa sind intakt.

Wie man sieht, entsprechen diese histologischen Veränderungen ganz denjenigen, welche die Enteritis hypertrophica bovis specifica kennzeichnen. Der Impfversuch, der mit frischem Material angestellt wurde, ergab das gleiche Resultat wie bei den typischen Fällen von Enteritis. Es darf also auf Identität der Krankheiten geschlossen werden und somit steht es fest, daß auch in der Schweiz die Magen-Darmstrongylosis mit der Enteritis hypestrophica gepaart sein kann und daß in den unheilbaren Fällen immer eine Kombination angenommen werden muß.

Bakteriologische Untersuchungen.

1. Morphologie der Infektionserreger.

In dem Ausstrichpräparat aus frisch gewonnenem Material präsentieren sich die Mikroorganismen, von mir Bang'scher Bazillus genannt, als kurzes, dickes, sehr säurefestes Stäbchen, von in der Regel $^1/_2$—1 μ Länge und 0.3—0.5 μ Breite. In der Mehrzahl der Fälle sind sie 1 μ lang, liegen selten vereinzelt, immer in dichten, typischen Gruppen, Haufen, Nestern und Klumpen oder in Stagettenhaag-ähnlicher Anordnung. Die vereinzelten Exemplare sind dann meistens etwas feiner und länger, oft leicht gebogen und haben Ähnlichkeit mit Leprabazillen. Oft sind sie auch parallel oder spitzwinklig gelagert. In den Haufen liegen ganz ähnlich wie bei Lepra immer 4—100 Bazillen parallel zueinander, an die sich in einem spitzen Winkel wieder eine solche Abteilung gruppiert, während zwischen die Spalträume sich 3—5 regellos gelagerte Exemplare einschieben. Auf diese Weise erhalten die Nester ein überaus charakteristisches Aussehen, und wo man die Bazillen vorfindet, fehlt auch nie die beschriebene Lagerung. Häufig findet man die Stäbchen in der Mitte etwas eingeschnürt, so daß man glaubt,



Stäbchenkokken vor sich zu haben. Oft sind sie in 3—4 Teile geteilt und zeigen körnigen Zerfall, was auch in Ausstrichen das Vorkommen von vielen säurefesten Körnchen erklärlich macht. Ausschlaggebend bei der Beurteilung eines Präparates auf das Vorhandensein von Bang-schen Bazillen oder Tuberkelbazillen ist immer die Menge und die Lagerung; wo das Gesichtsfeld mit kleinen, dicken Stäbchen ganz gespickt ist, so daß man oft nur rote Klumpen und gar keine andern Zellreste mehr erkennen kann, kommt zunächst nur die Enteritis specifica in Frage.

In Schnittpräparaten findet man die Bazillen immer in Epitheloid- oder Riesenzellen; sie bilden dort große Anhäufungen im Protoplasma. Sie sind auch hier in den Zellen der Mucosa schön kurz und dick. In den Zellen der Submucosa sind die Bazillen stark körnig, so daß sie bei enger Lagerung um die Kerne Ähnlichkeit mit Granula der Körnerzellen gewinnen. In den Riesenzellen sind sie immer spärlicher zu finden; wo Zellkränze vorhanden, bilden sie einen schmalen oder breitern Ring. Oft liegen sie vereinzelt außerhalb der Zellen und zeigen auch da wieder die für Lepra charakteristische Lagerung. Nie findet man sie in Epithelien, Muskelfasern und Bindegewebselementen. Der Bazillengehalt einer Zelle kann so groß sein, daß die Zelle nur noch als roter bezw. blauer Klumpen erscheint, in dessen Mitte der Kern liegt. Oft lagern sie sich strahlig an den Kern an und lassen im Protoplasma noch einen hellen Ring frei. Ich bin der Ansicht, daß die Bazillen ursprünglich alle in den Zellen liegen und nur durch die Präparation außerhalb derselben gekommen sind, denn in Zupfpräparaten kann man beim Drehen der Zellen durch Flüssigkeitszusätze immer ein Mitbewegen der Bazillen beobachten.

Von den Tuberkelbazillen unterscheiden sie sich in der Menge, der Lagerung und den Gewebsveränderungen in der Nähe. Der ungeheure Bazillenreichtum innerhalb der Zellen ist nicht durch Phagozytose allein erklärbar, sondern die Annahme einer interzellulären Vermehrung der Bazilllen ist notwendig. Besonders spricht dafür die Beobachtung, daß sich häufig in Zellen mit geringerem Bazillengehalt und im übrigen gleichmäßiger Verteilung derselben, gruppenförmige dichte Anhäufungen finden.

Färbung: Der Bang'sche Bazillus färbt sich schlecht bezw. gar nicht mit den wässrigen Lösungen von Anilinfarbstoffen; erst nach längerer Einwirkung oder vorhergehender Beizung sind solche Färbungen möglich. Die besten färberischen Resultate geben die Färbungsmethoden für Tuberkelbazillen, wobei die Koch-Ehrlich'sche, Ziehl-Neelsen'sche, Gabbet'sche Methode, sowie die Abänderung von Kühne-Borrel die schönsten mir bekannten Resultate geben. Karbolfuchsin färbt sehr leicht und so gut wird der Farbstoff fixiert, daß

derselbe bei stundenlangem Verweilen in Salzsäurealkohol oder minutenlangem Verweilen in 25 proz. Säurelösung nicht abgegeben wird. Die Bazillen lassen sich auch nach GRAM und KÜHNE-WEIGERT färben. Nur vereinzelt ist es mir gelungen, die Bazillen bei genügend langer Einwirkungsdauer und bei leichtem Erhitzen mit KÜHNE's Karbolmethylenblau zu färben. Alle Farbstofflösungen, die Azur enthalten, wie Giemsalösung und polychromes Methylenblau nach Unna tingieren die Stäbchen schwach rötlich-violett. —

2. Kulturversuche.

Die kulturellen Untersuchungen erstreckten sich auf die Verimpfung von Material aus den frischen Erkrankungsherden (Darmschleim, Submucosa und Mesenterialdrüsen) beobachteter, klinisch oder pathologisch-anatomisch genau bekannter Fälle (7 mal) oder aus dem Meerschweinchenkörper (4 mal). Folgende Nährböden kamen dabei zur Verwendung:

1. Gewöhnliche Nährbouillon.
2. „ Nährgelatine.
3. „ alkalischer Schrägagar
4. „ „ „ mit Rinderblutserumzusatz in ganz kleinen Mengen.
5. Agarplatten.
6. Blutserumplatten und Röhrchen.
7. Blutserum-Agar aa in Röhrchen.
8. Aszites-Agar.
9. Rinderdarm-Agar, Mesenterialdrüsen-Agar allein oder mit Blutserumzusatz.
10. Kartoffeln.
11. Milch.
12. Gehirn-Glyzerin-Agar in Röhrchen.
13. Glyzerinagar.
14. Glyzerin-Kartoffel-Agar.
15. Glyzerin-Kartoffel in Keilen mit 3% Glyzerinwasser.
16. Glyzerin-Bouillon.
17. Pepton Chapoteaut-Agar.
18. Hesse's Heydenagar.
19. Heuinfus, allein oder mit Agar.
20. Mistdekokte mit Blutserum oder Blutserum-Agarzusatz im Verhältnis von 1:2 in Röhrchen
21. Mistdekokte mit Glyzerin-Blutserumzusatz.
22. Glyzerin-Rinderserum.

Zur Identifizierung der in den Kulturen gewachsenen, verunreinigenden Bakterien wurden noch andere Nährböden herbeigezogen; in den Protokollen finden sich die diesbezüglichen Angaben.



Die Kulturversuche wurden sowohl bei Gegenwart wie bei Ausschluß desselben ausgeführt. Bei der aëroben Züchtung wurden die geimpften Nährböden teils bei 37°, teils bei Zimmertemperatur (Gelatine) belassen. Im Verlaufe der ersten 2 Tage wurden die verunreinigten Kulturröhrchen ausgeschaltet, die andern mit Paraffin verschlossen und weitere 4 Wochen bei 37° aufbewahrt.

Bei den anaëroben Kulturversuchen bediente man sich folgender Züchtungsmethoden:

1. Feste Nährböden in hoher Schicht wurden längere Zeit zur Austreibung des O gekocht, und nach erfolgter rascher Erstarrung und Impfung bedeckt mit Paraffin. liquid.
2. Bei flüssigen Nährböden geschah die Entfernung der Luft nach vorgängiger Erwärmung auf 37° durch 3stündiges Auspumpen. Nach dem Auspumpen wurden die Röhrchen zugeschmolzen.
3. Bei Plattenkulturen wurde die Absorption des restierenden Sauerstoffes vermittelst Pyrogallussäure und Kalilauge im Vakuum besorgt.

Wie Kontrollversuche ergaben, wuchsen Tuberkelbazillen auf den verschiedenen Nährmedien sehr gut, trotzdem ist es nicht gelungen, eine wirkliche Kultur der Bang'schen Bazillen zu erzielen.

Das Impfmaterial wurde steril in folgender Weise den erkrankten Organen entnommen: a) Darm: Die beidseitig stark mit dem Wasserstrahl gereinigte Darmpartie wurde noch mechanisch an der Serosaseite mit Watte abgerieben, dann mit einem glühenden Messer leicht abgesengt, an einer Stelle ein kleiner Einschnitt gemacht und kleine Stückchen Submucosa excidiert. b) Mesenterialdrüsen: Die gleichfalls äußerlich gut gereinigte Drüse wurde an der Oberfläche abgeglüht und mit einem sterilen Messer halbiert. Es wurde dann entweder der Gewebssaft vermittelst Wattepinsel auf Platten verstrichen oder steril ausgekratzte, markige Stellen in Röhrchen verimpft. c) Darmschleim: wurde mit dem Wattepinsel ausgestrichen. In allen Fällen wurde das Impfmaterial zuerst auf die Menge der säurefesten Bazillen und auch auf andere Bakterien und Saprophyten untersucht. Oft ergab sich dabei schon im Ausstrich eine starke Verunreinigung mit Kolibazillen und Staphylokokken, so daß von einem Kulturversuch abgesehen wurde. Das Material, das vermittelst Tierpassage erhalten wurde — meistenteils Abszeßeiter — zeigte oft körnigen Zerfall, so daß schon aus dem Präparat die Aussichten auf das Gelingen der Kultur vorausgesagt werden konnten. In den Protokollen sind nur die Fälle angeführt, wo reines Ausgangsmaterial angewendet wurde.



Die Identifizierung der anderen Bakterien geschah nach: HÜTTEMANN, Beitrag zur Kenntnis der Bakterienflora im normalen Darmtraktus des Rindes.

Fall 2: 10. März 1907. 2 Gelatine-, 2 Agarplatten und 3 Kartoffeln werden mit Darmschleim und Mesenterialdrüsensaft geimpft.

11. März 1907:

Agarplatte: 1. gelblichgraue, glänzende Kulturen.
2. runde, kleine, gelbgraue Kolonien.
3. gelbweiße, runde Kolonien mit unregelmäßigem Rand.

Gelatineplatten: 1. runde, gelbe Kolonien mit verflüssigtem Hof.
2. kleine, weißlichgelbe, runde Pünktchen.
3. runde, dellenförmg verflüssigte weiße Flecken.

Kartoffel: 1. zitronengelbe Pünktchen.
2. graugelbe, glänzende Flecken.
3. grauweiße Pünktchen.

Durch Überimpfen auf Schrägagar und Conradi-Drigalskiplatten wurden so im Darmschleim Staphylococcus pyogenes citreus, Bacterium coli commune und Bacillus subtilis festgestellt.

Die Platten mit Mesenterialdrüsensaft blieben steril; nach 3 Wochen war das ausgestrichene Bakterienmaterial immer noch im Ausstrich nachweisbar.

Fall 8: 4. Oktober 1907. Je 2 Röhrchen mit Milch, Rinderdarm-Agar, Agar mit Blutserumzusatz werden mit Darm- und Drüsenmaterial gemischt.

4 Röhrchen bleiben steril und enthalten nach 3 Monaten das ausgestrichene Material in gleicher Menge.

In einem Milchröhrchen wächst Staphylococcus albus.

Fall 9: 11. Februar 1908. 3 Gehirnagarplatten, 3 Serumplatten, 2 Kartoffel-Glyzerinagarplatten; 4 Hoch-Agarröhrchen, 4 Glyzerinbouillon- und 3 Glyzerinserumröhrchen. Die Züchtung findet anaerob statt.

13. Februar. 2 Platten sind steril; alle andern Platten und Röhrchen enthalten zum Teil Fäulnisbakterien, zum Teil Bakterien der Darmflora.

16. März 1907. Auf den anaerob gezüchteten Serumplatten ist das ausgestrichene Material in gleicher Verteilung vorhanden.

Fall 10: 7. Mai 1908. 2 Glyzerinbouillonröhrchen, 2 Glyzerinkartoffelagar-, 2 Heuinfusröhrchen, 3 Mistdekokte mit Serum.

25. Mai 1908. Die Röhrchen sind steril geblieben; kein Wachstum der säurefesten Stäbchen.

Fall 12: 8. Januar 1907. 2 Gelatineverdünnungen, 2 Serumplatten, 2 Bouillonröhrchen werden mit Darmschleim geimpft.

9. Januar 1907. Es können aus der Gelatine folgende Bakterien isoliert werden: Staphylococcus pyogenes citreus, Micrococus cereus, flavus, Bacterium coli commune, Bacillus lucidus.

Fall 13: 16. März 1907. Verschiedene Gelatine-, Agar-, Serumplatten und -Röhrchen blieben mit Darmmaterial und Drüsensaft geimpft vollkommen steril.

In den verschlossenen Röhrchen sind die säurefesten Bakterien noch nach einem halben Jahr nachweisbar.

Fall 16: 5. August 1908. 1 Agar-, 4 Kartoffel-Glyzerinagar-, 4 Gehirn-Glyzerinagar-, 4 Glyzerinagarröhrchen werden mit Darmmaterial geimpft.



1. September 1908: 2 Röhrchen verunreinigt; in den anderen kein Wachstum nachweisbar. Das ausgestrichene Material, ist in Haufen und Gruppen liegend wohl erhalten im Ausstrichpräparat feststellbar.

Züchtungsversuche mit Material aus dem Tierkörper.

Fall 7: Abszeßeiter von Meerschweinchen 3, Serie 1, † am 29. Mai 1908.

Am 29. Mai 1908 werden mit diesem Material geimpft: 3 Glyzerinbouillon anaerob, 3 Glyzerin-Gehirnagar-, 3 Kartoffel-Glyzerinagar-, 4 Blutserumagar-, 3 Chapoteauagar-, 3 Mesidecocte-, Glyzerin-Blutserum-, 2 Rinderdarm-Blutserumagarröhrchen.

2. Juni 1908: Die Röhrchen sind steril geblieben.

17. August 1908: Im Kondenswasser oder im Sediment der flüssigen Nährböden sind die eingeimpften Bazillen in gleicher Menge vorhanden. Vergleichende Zählungen ergaben absolut keine Vermehrung.

Fall 7, 8, 14. Abszeßeiter von folgenden Impftieren:

Fall 7,	Meerschweinchen	1, Serie 2	† 23. April 1908
„ 8,	„	1	† 23. „ 1908
„ 8,	„	2	† 23. „ 1908
„ 14,	„	3	† 23. „ 1908

wird auf folgende Nährmedien, teils aerob, teils anaerob verimpft: 5 Glyzerin-Kartoffelagar-, 5 Gehirn-Glyzerinagar-, 5 Glyzerinbouillon-, 2 Heydenagar, 4 Chapoteautagar, 2 Glyzerinkartoffel in Teilen, 4 Mistdecocte mit Blutserum-, 2 Ascitesagar-, 5 Glyzerin-Rinderserumröhrchen.

25. April 1908: 2 Bouillon-, 1 Chapoteauagarröhrchen verunreinigt.

11. August 1908: In keinem Röhrchen ist Wachstum eingetreten; das in dicken Lagen ausgestrichene Material liegt im Kondenswasser als trübe Schicht, die Kuppen der Bouillonröhrchen enthalten einen feinen Niederschlag. Das eingeimpfte Material ist in gleicher Menge im Ausstrich nachweisbar. Vergleichende Zählungen in größerer Anzahl weisen auf keine Vermehrung hin.

Aus einem anaeroben Röhrchen wurde Material auf 2 neue Röhrchen Glyzerinbouillon verteilt. 1. September 1908: Auch in den neuen Röhrchen kein Wachstum.

Fall 9: Abszeßeiter von Meerschweinchen 4, † am 7. Juni 1908.

2 Kartoffelkeile in 3 Proz. Glyzerin, 2 Bouillon anaerob, 2 Glyzerin-Gehirnagar-, 2 Serumplatten.

2. Juli 1908: Die Röhrchen sind steril geblieben; kein Wachstum.

Fall 10: 15. Juni 1908: Aus dem Peritonealexsudat von Ratte 1 werden einige Nährböden ausgestrichen, 2 Bouillon, 2 Agar, 2 Rinderdarmagar, 2 Glyzerin-Rinderserum.

1. September 1908: Man findet nur Schollen und Splitter von verimpftem Material.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es bis jetzt nicht möglich ist, die säurefesten Bang'schen Bazillen zu züchten. Trotzdem die denkbar verschiedensten Medien angewendet, und das Material immer in großer Menge auf zahlreiche Nährböden ausgestrichen wurde, konnte nie eine Vermehrung,



auch nur im kleinsten Maße festgestellt werden. Immerhin sind die Bazillen auf den Kulturmedien nicht zugrunde gegangen und gerade in den anaërob gehaltenen Bouillonröhrchen behielten sie ihre ursprüngliche Form und Lagerung in so typischer Weise, daß man sie von solchen frisch aus dem Darmkanal gewonnenen kaum unterscheiden konnte.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten, die BANG, BONGERT, MARKUS und LECLAINCHE erhalten hatten. In der letzten Zeit wurde von L. RABINOWITSCH in einer Arbeit über Vogeltuberkulose mitgeteilt, daß es STUURMANN (Leiden) gelungen sei, den Bazillus der chronischen Enteritis aus dem Kaninchenkörper zu züchten. Ihre persönliche wiederholte Prüfung dieser Kultur ergab die Identität mit dem Erreger der Vogeltuberkulose. BUGGE und ALBIEN berichten in einer „vorläufigen Mitteilung", daß ihnen angeblich die Kultur der Enteritiserreger gelungen sei. Nach unseren Versuchen müssen wir aber daran festhalten, daß eine künstliche Züchtung des Erregers der Enteritis hypertroph. bov. specifica bisher nicht einwandfrei gelungen und bewiesen ist.

Die Ähnlichkeit des säurefesten Bazillus mit dem Lepraerreger kommt auch hier zum Ausdruck; er teilt damit diese seine Eigenschaft mit dem säurefesten Bazillus, den STEFANSKI, DEAN und L. RABINOWITSCH in einer lepraähnlichen Hauterkrankung der Ratten gefunden haben.

3. Impfversuche.

a) Auf Meerschweinchen.

Die experimentellen Infizierungsversuche erfolgten in erster Linie an Meerschweinchen in Form subkutaner, subfaszialer, intraperitonealer und intramuskulärer Einverleibungen.

Aus den Mesenterialdrüsen oder aus der Darmschleimhaut wurden Partikel, die ev. einen Tag lang im Eisschrank aufbewahrt worden waren, in Hauttaschen an der unteren Bauchwand unter den erforderlichen Kautelen verimpft. In der Mehrzahl der Fälle jedoch bediente ich mich einer Darmemulsion, die folgendermaßen hergestellt wurde: Ein Stück Darmwand des an Enteritis hypertrophica erkrankten Tieres wurde unter dem Wasserstrahle gut gereinigt, eine halbe Minute in eine 1 ‰ Sublimatlösung getaucht und dann mit fließendem Wasser mehrmals abgespült. Darauf verbrachte man das Stück in sterile Petrischalen, die 0.85 Proz. Kochsalzlösung enthielten, trocknete das Darmstück zwischen sterilem Fließpapier, glühte die Serosafläche mit einem Messer ab und exzidierte durch einen Schnitt von der Muskelhautseite her kleine Stückchen von hypertrophischer Sub-

mucosa und Mucosa. Das so erhaltene und mehrmals von Mischinfektionserregern absolut freibefundene Material wurde im Mörser verrieben und dann mit wenig physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die Injektion geschah vermittelst Pravazspritze. Immer wurde die Emulsion auf den Bakteriengehalt geprüft. Bei allen diesen Manipulationen wurde peinlichst darauf geachtet, daß mit einem Instrumentarium gearbeitet wurde, das nie bei Tuberkuloseversuchen Verwendung gefunden hatte.

Oft war das Impfmaterial leider schon so mit anderen Infektionserregern (Malignes Ödem) verunreinigt, daß trotz peinlichster Verarbeitung Verluste an Versuchstieren in den ersten Tagen post inoculationem zu verzeichnen waren.

In allen Fällen war bereits nach mehreren Tagen eine leichte Anschwellung der Injektionsstelle, oft auch eine leichte Vergrößerung der benachbarten Lymphdrüsen eingetreten. Da die Tiere sehr lange am Leben gelassen wurden, so kann es nicht auffallen, daß im Verlaufe der Versuchszeit ein oder zwei Tiere an Enteritis oder Pneumonie zugrunde gingen. Die Tötung der Meerschweinchen erfolgte meistens nach 4 bis 6 Monaten.

Das Ergebnis der Sektionen lieferte unabhängig von der Zeit, die zwischen Impfung und Tötung verflossen war, absolut negative Resultate, oder es zeigten sich nur kleine, abgegrenzte Abszesse. Nachstehend sind die diesbezüglichen Befunde kurz wiedergegeben. Die Zahlen entsprechen immer den gleichen Nummern der Krankengeschichten.

Fall 1: 2 Meerschweinchen wurden am 25. Februar 1907 mit 1.0—2.0 ccm Darmemulsion subkutan geimpft.

Befund.

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	
1	540 g	640 g	Zeigt, am 30. Oktober 1907 getötet, also 248 Tage p. inoculat., keine pathologischen Veränderungen. In keinem Organ sind säurefeste Stäbchen nachweisbar.
2	500 g	—	Exitus letalis am 4. März 1907, also 8 Tage p. inoculat.; feuchte Nekrose der Impfstelle, diffuse, hämorrhagische Peritonitis. In der Peritonealflüssigkeit sind die Säurefesten körnig zerfallen nachweisbar.

Fall 4: 1 Meerschweinchen wurde am 22. Januar 1908 mit 1.0 ccm Darmemulsion intraperitoneal geimpft. Das Tier magerte in der Folgezeit etwas ab, erholte sich aber bald wieder. (Mischinfektion.)

Tötung des Tieres am 4. Juni 1908, 144 Tage p. inoculat.

Anfangs-	Endgewicht	
290 g	540 g	Ist vollkommen frei von pathologischen Veränderungen, nirgends sind säurefeste Stäbchen nachweisbar.



Fall 6: Serie 1. 6 Meerschweinchen wurden am 25. Oktober 1907 mit je 5.0 ccm Darmemulsion eines schon ziemlich stark angefaulten Stückes Ileum ohne vorherige Reinigung subkutan geimpft, bezw. eingenäht. 1 Meerschweinchen allein blieb am Leben und wurde 161 Tage p. inoculat. getötet.

Sektionsbefunde:

Nr.	Datum der Tötung	Befund:
1	Exitus letalis 26. Oktober 1907	Malignes Ödem
2	" "	"
3	" "	"
4	" "	"
5	" 7. November 1907 1 Stück eingenäht	Weit verbreitete Necrose der Impfstelle Peritonitis.
6	2. April 1908 1 Stück eingenäht	Sehr fetter Kadaver; vollkommen frei von Veränderungen. In Ausstrichen und Schnitten sind keine Säurefesten nachweisbar.

Fall 6: Serie 2. 6 Meerschweinchen wurden am 26. Oktober 1907 mit je 5 ccm Darmemulsion subfaszial geimpft.

Die Darmemulsion wurde aus dem mit $HgCl_2$ abgespülten, mit $NaCl_2$-lösung nachgespülten Mucosa und Submucosa des Darmes hergestellt.

Tötung der Tiere 5 Monate (158 Tage) p. inoculationem.

Sektionsbefund:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Datum d. Tötung	Befund:
1	540 g	610 g	1. April 1908	vollkommen gesund; keine Organvergrößerungen.
2	340 g	410 g	1. April 1908	in der rechten Bauchwand entsprechend der Impfstelle ein kleines, gelbes, festes hirsekorngroßes Knötchen. In der Leber ein kleines, punktförmiges, dellenartig vertieftes Knötchen. Im Ausstrich Splitter und Schollen von säurefesten Bakterien.
3	470 g	520 g	1. April 1908	vollkommen gesund; keine Organvergrößerungen.
4	380 g	400 g	7. April 1908 spontan verendet.	eine Mesenterialdrüse bohnengroß; keine Bakterien nachweisbar. Subkutan verimpft an A und B. Pneumonie: Todesursache.
5	490 g	600 g	1. April 1908	vollkommen gesund; keine Organvergrößerungen.
6.	540 g	—	Exitus 23. Jan. 1908.	Pneumonie; keine Drüsenvergrößerungen.

2 Meerschweinchen erhielten je die Hälfte der Mesenterialdrüse vom Meerschweinchen Nr. 4 aus Fall 6 subkutan am Unterbauch eingenäht. Tötung der Tiere nach 143 bezw. 123 Tagen p. inoculat.



Sektionsbefund:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Datum d. Tötung	Befund:
A	450 g	530 g	29. April 1908	vollkommen gesund; an der Impfstelle eine dicke Bindegewebsschicht.
B	420 g	610 g	9. April 1908	in der Lunge 3 kleine hirsekorngroße, leicht prominierende Knötchen, von milchglasartigem Aussehen, umgeben von einem dunkelbraunen Hof. Ein Knötchen leicht dellenartig; gräulich verfärbt. Material eingelegt. Schnitte: leichte Proliferation des interalveolären Bindegewebes, Desquamation des Alveolarepithels, kleine Leukozytenherde; nirgends finden sich Epithelien oder Riesenzellen. **Keine säurefesten Stäbchen nachweisbar.**

Fall 7: Serie 1. 6 Meerschweinchen wurden am 26. Oktober 1907 mit je 5 ccm Darmemulsion subfascial geimpft.

Tötung der Tiere nach 4, bzw. 5 Monaten.

Sektionsbefund:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht.	Datum d. Tötung.	Befund:
1.	360 g	450 g	getötet a. 9. April 1908 weil schwer erkrankt. 167 Tage p. inocul.	Pneumonie; keine Drüsenschwellungen.
2.	490 g	470 g	Exitus a. 15. Februar 1908.	Befund negativ; keine Drüsenschwellungen.
3.	560 g	590 g	getötet am 29. Mai 1908. 217 Tage p. inocul.	in der Regio hypochondriaca dextra ein haselnußgroßer Abszeß von gelblich-roter Farbe, fest in den Muskel (Rectus abdominis) eingelagert. Das Peritoneum ist glatt. Sonst keine Veränderungen. Keine Drüsenschwellungen. Im zähschleimigen Eiter viele, kurze säurefeste Stäbchen in Reinkultur. Züchtungsversuche.
4.	510 g	620 g	getötet am 15. Februar 1908.	vollkommen gesund; leichter Milztumor; keine Bakterien.
5.	470 g	600 g	getötet am 12. März 1908.	in der Regio hypochondriaca dextra ein hirsekorngroßer, gelber Abszeß ohne säurefeste Stäbchen; keine Drüsenschwellungen.
6.	430 g	520 g	getötet am 12. März 1908.	an d. Impfstelle ein punktförmiges Abszeßchen. Keine Drüsenschwellungen.



Fall 7: Serie 2. 2 Meerschweinchen wurden am 25. Oktober 1907 im Veterinär-pathologischen Institut mit Darmemulsion intraperitoneal geimpft. Die Tiere wurden in getrennten Käfigen gehalten, wobei darnach getrachtet wurde, daß sie nie mit Tieren, die zu Tuberkuloseversuchen dienten, in Berührung kamen. Tötung der Tiere 181 Tage p. inoculat.

Sektionsbefund:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht.	Datum d. Tötung.	Befund.
1.	510 g	610 g	23. April 1908.	an d. Impfstelle in d. Regio hypochondriaca dextra ein hirsekorngroßes Knötchen, das in die Bauchhöhle hervorspringt und mit einem rauhen Peritonealüberzug bekleidet ist; daran angelagert findet sich im Gekröse oberhalb des SPIEGEL'schen Lappen der Leber ebenfalls ein kleines Abszeßchen. Im rahmigen, nicht gekörnten Eiter Splitter und Schollen von säurefesten Bakterien, dabei auch vollständig erhaltene Exemplare von kurzen, säurefesten Stäbchen in Reinkultur. Züchtungsversuche.
2.	640 g	670 g	23. April 1908.	vollkommen gesund; keine Drüsenschwellungen.

Fall 8: 4 Meerschweinchen wurden am 29. Oktober 1907 im Veterinär-pathologischen Institut unter Beachtung der erwähnten Kautelen mit je 5 ccm Darm- und Lymphdrüsenemulsion intraperitoneal geimpft. Tötung der Tiere 178 Tage p. inoculat.

Sektionsbefund.

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Datum d. Tötung	Befund:
9.	400 g	540 g	getötet am 23. April 1908.	am 17. Dez. 1907 2 sich gut entwickelnde Junge geworfen.
			Lymphdrüsenemulsion.	In der rechten Regio hypochondriaca entsprechend der Einstichstelle ein kleines punktförmiges, gelbes Knötchen. Im zähen Eiter viele säurefeste Stäbchen in Haufen und Klumpen. Sonst vollkommen gesund. Züchtungsversuche.
2.	640 g	—	Exitus am 19. Nov. 1907. Lymphdrüsenemulsion.	Darmkatarrh; in der Leber einige weiße Punkte. Coccidiose.

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Dat. d. Tötung	Befund:
3.	480 g	540 g	getötet am 23. April 1908.	In d. rechten Bauchwand d. Regio hypochondriaca subfascial in die Bauchhöhle prominierend 2 kirschkerngroße, gelbe Knoten, die durch einen langen Strang mit einer Lymphdrüse in Verbindung stehen. Eine Mesenterialdrüse eitrig eingeschmolzen. Im Eiter der Abszesse wenig Schollen von säurefesten Bakterien. Sonst vollkommen normale Verhältnisse. Züchtungsversuche.
4.	610 g	—	Exitus am 11. Nov. 1907.	Pneumonie; keine Drüsenschwellung.

Fall 9: 4 Meerschweinchen wurden am 12. Februar 1908 mit je 5 ccm Darmemulsion intraperitoneal gemischt. Tötung der Tiere 147 Tage p. inoculat. Sektionsbefunde:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Dat. d. Tötung	Befund:
1.	690 g	760 g	getötet am 7. Juni 1908.	In d. Regio hypochondriaca dextra in der Muskulatur ein stecknadelkopfgroßes Abszeßchen. Im Eiter keine säurefesten Bakterien. Sonst vollkommen normal.
2.	510 g	—	Exitus am 9. April 1908.	Darmkatarrh. Mesenteriallymphdrüsen vergrößert, graulich verfärbt; auf dem rechten Hoden 2 kleine gelbe Abszeßchen; Leber ebenfalls ein kleines Abszeßchen. An der Impfstelle ein stecknadelkopfgroßes Knötchen. In den Eitermassen der Knötchen und Abszeßchen sind Schollen von säurefesten Bakterien nachweisbar. Schnitte: Im Drüsenschnitte säurefeste Stäbchen in Schollen kurz und körnig, sehr viel.
3.	520 g	495 g	getötet am 7. Juni 1908.	In d. linken Bauchwand an der Impfstelle ein hirsekorngroßes Abszeßchen. Eine Mediastinaldrüse kirschkerngroß mit rahmigem Eiter. Keine säurefesten Bakterien in denselben nachweisbar.
4.	550 g	580 g	getötet am 7. Juni 1908.	Im großen Netz direkt an der Curvatura major 2 kirschkerngroße, gelbe, mit rahmigem Eiter gefüllte Abszesse, 3 Mesenterialdrüsen eitrig eingeschmolzen; 4 andre leicht angeschwollen. In beiden Lig. lata, den Uterushörnern aufliegend 2 kleine, stecknadelkopfgroße Abszeßchen. Leber, Milz und Lunge vollkommen normal. Im Eiter des Abszesses viele Splitter und Schollen von säurefesten Bakterien, in Haufen und vereinzelt. Züchungsversuche. In den geschwellten Lymphdrüsen keine säurefesten Bakterien nachweisbar. Material aus den Abszessen an 2 Meerschweinchen verimpft.



2 Meerschweinchen erhalten am 8. Juli 1908 Eiter, mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt, subcutan eingeimpft. Material von Nr. 4 des Falles 9.

Sektionsbefund:

Nr.	Anfangs-	End-gewicht.	Datum d. Tötung.	Befund:
1.	680 g	—	Exitus letalis am 18. Aug. 1908.	Staphylokokken. — Peritonitis. Leichte metastatische Pneumonie. Nirgends säurefeste Bazillen.
2.	435 g	625 g	getötet am 31. Aug. 1908.	an der Impfstelle ein verhärtetes hirsekorngroßes Knötchen, ohne säurefesten Bazillen. Sonst vollkommen gesund.

Fall 10: 2 Meerschweinchen wurden am 10. Mai 1908 mit 4 ccm Darmemulsion intraperitoneal geimpft. Die Tiere wurden 3 bezw. 5 Tage p. inoculat. betreffs Untersuchung, inwieweit eine Verteilung der Bakterien im Tierkörper stattgefunden hat, getötet und sowohl bakterioskopisch wie zu Kulturversuchen verarbeitet.

Sektionsbefund:

Nr.	Gewicht	Datum d. Tötung	Befund:
1.	460 g	13. Mai 1908.	an der Injektionsstelle ein kleiner, hyperämischer Flecken; in der Bauchhöhle etwas Exsudat, in welchem die eingespritzten Bakterien teilweise intakt, teilweise in Splitter und Schollen zerfallen nachweisbar sind. In den Organen (Leber, Milz, Lunge, Nieren, Darm) können die Bakterien vermittelst Schnittfärbung nachgewiesen werden.
2.	510 g	18. Mai 1908.	Befund wie bei 1; nur sind hier die Mesenteriallymphdrüsen stark geschwollen und enthalten in geringer Anzahl die eingespritzten säurefesten Bakterien in Zerfallsformen. Die übrigen Organe frei von säurefesten Stäbchen.

Fall 11a: 2 Meerschweinchen wurden am 14. November 1906 mit je 4.0 ccm Darmemulsion subkutan geimpft. Tötung der Tiere 125 Tage p. inocul.

Sektionsbefunde:

No.	Datum d. Tötung	Befund:
1.	19. März 1907	hat nach der Impfung ein Junges geworfen, das nach 3 Monaten, als vollkommen gesundes Tier, zu andern Impfungen verwendet wurde. Fetter Kadaver; an der Impfstelle ein nußgroßer Abszeß. Eitrige Einschmelzung der Sacraldrüsen; starke Schwellung der Mesenterialdrüsen, Bronchial- und Kehlgangsdrüsen mit einigen Käseherden durchsetzt. Große abszeßartige Herde in Leber und Lunge. Im Eiter des Abszesses Schollen von kurzen, säurefesten Stäbchen. In Schnitten durch Leber- und Lungen findet man tuberkulöse Veränderungen, typische Riesenzellen mit vereinzelten, langen, feinen Tuberkelbazillen.



No.	Datum d. Tötung	Befund:
2.	19. März 1907	fetter Kadaver; haselnußgroßer Abszeß an der Impfstelle. Abszeß in den Sacral- und Mesenterialdrüsen; Milz und Leber leicht vergrößert. Bronchialdrüsen mit käsigen Punkten durchsetzt, vergrößert. Im Eiter der Abszesse wenige säurefeste Bakteriensplitter, in den Bronchialdrüsen Tuberkelbazillen nachweisbar.

Fall 13: 2 Meerschweinchen wurden am 19. März 1907 mit je 3.0 ccm Darmemulsion intraperitoneal geimpft.

Sektionsbefunde:

Nr.	Datum d. Tötung	Befund:
1.	Exitus letalis 3. April 1907	Abmagerung. In den Lungen einige wenige pneumonische Herde mit wenigen, langen Tuberkelbazillen. Einige Stückchen auf Meerschweinchen A verimpft.
2.	getötet am 6. Mai 1907	ein großer trockener Abszeß an der Injektionsstelle; Sacraldrüse leicht geschwollen, eitrig eingeschmolzen. Im Eiter eine kleine Anzahl von kurzen, dicken, säurefesten Stäbchen nachweisbar.

Fall 14: 4 junge Meerschweinchen wurden am 2. November 1907 abends $6^1/_2$ h im Veterinär-pathologischen Institut unter Beachtung der bei Fall 7 erwähnten Kautelen mit je 5 ccm Darmemulsion intraperitoneal geimpft.

Tötung der Tiere 174 Tage p. inoculat.

Sektionsbefund:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Datum d. Tötung	Befund:
1.	150 g	490 g	23. April 1908	vollkommen gesund, keine Drüsenschwellungen.
2.	120 „	380 „	23. „ 1908	vollkommen gesund, keine Drüsenschwellungen.
3.	180 „	480 „	23. „ 1908	an der Bauchwand in der Regio hypochondriaca dextra entsprechend der Impfstelle ein kleines, gelbes, hirsekorngroßes Knötchen. Im Eiter sehr wenig säurefeste Bakteriensplitter. Sonst vollkommen gesund, keine Drüsenschwellungen. — Züchtungsversuche. —
4.	110 „	—	4. Nov. 1907	Malignes Ödem; in der Peritonealhöhle neben den Bazillen des malignen Ödems die eingespritzten säurefesten Bakterien in großer Anzahl.

Fall 15: 5 Meerschweinchen wurden am 5. Juni 1908 morgens 9 h mit je 2.0 ccm Mastdarmemulsion subkutan, intraperitoneal und intermuskulär geimpft. Das Impfmaterial war stark mit Fäulnisbakterien durchsetzt.



Sektionsbefunde:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Datum der Tötung	Befund:
1.	440 g	—	Exitus letalis 6. Juni 1908	Septikämie; subkutan.
2.	410 „	—	„ „ 6. „ 1908	„ intraperitoneal.
3.	590 „	660 g	getötet am 29. August 1908 87 Tage p. inoculat.	intraperitoneal; vollkommen gesund, nirgends säurefeste Stäbchen.
4.	440 „	485 „	getötet am 29. August 1908, 87 Tage p. inoculat.	intramuskulär; vollkommen gesund, nirgends säurefeste Stäbchen.
5.	445 „	—	Exitus letalis 6. Juni 1908	Septikämie; subkutan.

Fall 16: Am 4. August 1908 wurden je 2 Meerschweinchen mit Darm- und Mesenterialdrüsenemulsion subkutan am Unterbauch geimpft. Tötung der Tiere: 28 Tage p. inoculat.

Sektionsbefunde: D = Darmemulsion, M = Mesenterialdrüsenemulsion.

Nr.	Datum d. Tötung	Befund:
1. D	1. Sept. 1908 Endgewicht 400 g	In der Linea alba, oberhalb des Nabels, ein bohnengroßer Abszeß mit gelblich-schlickerigem Eiter. Die beiden Kniefaltendrüsen etwas angeschwollen, doch nicht verkäst oder eingeschmolzen. Im Eiter und in den Drüsen viele kleine, kurze, dicke, säurefeste Stäbchen in Gruppen und Nestern. Milz leicht mit der linken Bauchhaut verwachsen. — Keine Veränderungen der inneren Organe.
2. D	1. Sept. 1908 Endgewicht 460 g	vollkommen gesund; nirgends sind in den Drüsen die säurefesten Bazillen nachweisbar.
3. M	1. Sept. 1908 Endgewicht 430 g	An der Impfstelle an der rechten Bauchwand ein haselnußgroßer Abszeß mit grünlichem, schlickrigem Eiter, der die verimpften Bazillen in Reinkultur enthält; rechte Kniefaltendrüse stark vergrößert, doch nur zum Teil eitrig zerfallen, mit vielen Gruppen von Bang'schen Bazillen. Portaldrüsen vergrößert, in der Milz 2 kleine, gräuliche, stecknadelkopfgroße Knötchen. In diesen veränderten Partien sind sehr wenig (in einem Präparat nur 1--2) sehr lange, feine, echte Tuberkelbazillen vom Typus bovinus nachzuweisen.
4. M	1. Sept. 1908 Endgewicht 380 g	An der Impfstelle subkutan ein haselnußgroßer Abszeß. Rechte Kniefaltendrüse bohnengroß. Im Eiter und im Drüsenabstrich sind die eingeimpften Bazillen in Gruppen und Haufen gelegen, leicht körnig zerfallen nachweisbar. Milz nicht geschwollen, enthält 2 kleine graue Knötchen; am linken Milzrand ein stecknadelkopfgroßes, gelbes Knötchen. Keine Bazillen nachweisbar.

Die peritracheale Lymphdrüse ist stark vergrößert und zeigt strahlige Verkalkungsherde. Sehr wenige, lange, feine, echte Tuberkelbazillen können in den Ausstrichen und in den Gefrierschnitten dieser Drüse aufgefunden werden.

Fall 22: 1 Meerschweinchen wurde am 3. Juli 1908 mit 1.0 ccm Darmemulsion intramuskulär an der linken Kniefalte geimpft.

Das Tier zeigte am folgenden Tage starke schmerzhafte Anschwellung der Schenkelmuskulatur. Am 5. Tage war leichte Anschwellung der linken Kniemukulatur. Am 5. Tage war leichte Anschwellung der linken Kniefaltendrüse sehr auffällig. Nach 11 Tagen hatte sich ein Abszeß gebildet, der nach außen aufgebrochen war. Die Schwellung der Drüse nahm in der Folgezeit wieder etwas ab; nie konnten im Eiter des Abszesses säurefeste Bakterien nachgewiesen werden. Am 1. September 1908 getötet, zeigte das Tier keine pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Anfangs-	Endgewicht	Befund:
320 g	345 g	Linke Kniefaltendrüse etwas vergrößert, keine Säurefesten nachweisbar; vollkommen gesund.

Eine Übertragung auf Meerschweinchen wurde auch auf dem Wege der Inhalation und der Fütterung versucht. Jedoch ohne Erfolg. Die Sektionsbefunde sind in den nachfolgenden Tabellen niedergelegt.

Fall 9: 4 Meerschweinchen. Ein ca. 10 cm langes Stück Darmschleimhaut wurde mit 80 ccm Kochsalzlösung verrieben und in einem Kasten von 50 : 30 : 60 cm, in dem sich die Tiere befanden, während einer Stunde verspräyt, so daß die Meerschweinchen während dieser Zeit gezwungen sind, die hochgradig mit säurefesten Bakterien geschwängerte Luft einzuatmen. Mit einer Platinöse wurde am Ende des Versuches den Tieren (sie waren in Kartonschachteln senkrecht aufgestellt und mußten die verspräyte Emulsion, in Spitztröpfchenform direkt von der Decke des Kastens zurück geworfen, einatmen) etwas Nasenschleim entnommen. Im Ausstrich desselben sind massenhaft säurefeste Stäbchen nachweisbar. Versuchstag: 12. Februar 1908.

Tötung der Tiere 147 Tage p. inoculat.

Sektionsbefund:

Nr.	Anfangs-	Endgewicht	Datum d. Tötung	Befunde:
1.	410 g	530 g	Exitus 14. April 1908	Darmkatarrh; Lunge und Mediastinaldrüsen normal.
2.	450 „	560 „	getötet am 7. Juni 1908	vollkommen gesund; Lunge und Mediastinaldrüsen normal.
3.	510 „	640 „	getötet am 7. Juni 1908	vollkommen gesund; Lunge und Mediastinaldrüsen normal.
4.	480 „	600 „	getötet am 24. Mai 1908	vollkommen gesund; Lunge und Mediastinaldrüsen normal. In den Schnitten durch Lunge und Mediastinaldrüsen sind keine Bakterien nachweisbar; Gewebe vollkommen normal.



Fall 16: 4 Meerschweinchen. Einige Schleimhautstückchen der veränderten Darmwand wurden in einer sterilen Schale zerkleinert und den Tieren während 4 Tagen morgens und abends bei geöffnetem Maul mit der Pinzette auf die Zunge gebracht. — Versuchstage: 6., 7., 8., 19. August 1908.

9. September 1908: Die Tiere leben zurzeit alle noch, ohne irgendwelche Krankheitssymptome aufzuweisen.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, daß es in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich ist, Meerschweinchen zu infizieren. Die Veränderungen, die die Tiere aufwiesen, waren meist lokaler Natur, oder entsprachen Verschleppungen, die sich auf die benachbarten Lymphdrüsen ausgedehnt hatten. Nie sind die Tiere im Gewicht zurückgegangen, sondern sie entwickelten sich während der langen Versuchszeit vollkommen normal.

Von den 64 Tieren, die mit Darm- und Drüsenmaterial geimpft waren, welches von an Enteritis hypertrophica erkrankten Kühen stammte, verhielten sich 26 völlig refraktär, d. h. nach mehreren Monaten getötet, zeigten sie absolut keine Veränderungen der Organe. Eine ganze Anzahl Meerschweinchen (22) zeigte als Charakteristikum bei der Sektion einen mehr oder weniger großen Abszeß an der Impfstelle, stark vergrößerte benachbarte Lymphdrüsen oder kleine Abszeßchen im Gekröse. Nur 5 Meerschweinchen wiesen Tuberkelbildungen und Veränderungen auf, wie sie für Tuberkulose eigenartig sind.

Im Abszeßeiter, in den vergrößerten Drüsen, sowie in den befallenen Organen fanden sich fast immer die verimpften, kleinen, säurefesten Stäbchen wieder, doch war ihr scholliges Aussehen und ihre körnige Beschaffenheit noch viel ausgeprägter. Bis zu 150 Tagen konnten sich die Stäbchen in den Abszessen rein lokalisiert erhalten, ohne auch nur die geringsten Veränderungen anderer Organe hervorzurufen. Die Versuche, die Bazillen, die hier immer in Reinkultur vorhanden waren, zu züchten, schlugen fehl, ebenso blieben die Weiterverimpfungen auf ein neues Versuchstier resultatlos. Daß die eingeimpften Bazillen im Verlauf der nächsten Tage p. inoculat. in die verwandten Organe verschleppt werden, zeigte der mit Material von Fall 10 angestellte Impfversuch. Sowohl im Ausstrich als auch in Schnitten sind die Bazillen in ihrer typischen Lagerung zu finden, sie zeigen aber stark körnigen Zerfall.

Die 5 Tiere, die typische tuberkulöse Veränderungen aufwiesen, waren mit Darmmaterial geimpft, das von tuberkulösen Kühen stammte. Auffällig ist nur der Umstand, daß von den 5 Tieren. die geimpft wurden, ein Meerschweinchen sich vollkommen refraktär verhielt. In beiden Fällen war die echte Tuberkulose, in deren Verände-



rungen sich die Tuberkelbazillen sowohl in ihrer Gestalt, als auch in ihrer Lagerung nicht mit den typischen Enteritisbazillen verwechseln ließen, immer in mehr oder weniger ausgeprägter Weise mit den Lokalveränderungen des Bang'schen Bazillus gepaart.

Es zeigt dieses Ergebnis noch, daß im Körper des für Tuberkulose sehr empfänglichen Meerschweinchens Tuberkulose- und Enteritisbazillen nebeneinander vorkommen können, was ja schon die Sektionen erkrankter Kühe in klassischer Weise dargetan haben. In welcher Weise die beiden Bakterien einander verwandt sind oder in welchem Maße sie sich gegenseitig beeinflussen und in ihren pathologischen Wirkungen hemmen können, ist leider aus den Versuchen nicht ersichtlich. Soviel steht aber durch die Impfergebnisse fest: es vermag der Bang-sche Bazillus sich in dem Meerschweinchenkörper nicht zu vermehren und dann verfällt er der Deliquation. Er erzeugt bei einer Anzahl von Tieren abgekapselte Abszesse, in denen sich die Bazillen lange halten können. Sie verfallen in den inneren Organen, in die sie verschleppt werden, der Deliquation und Auflösung, ohne Knoten oder Verkäsung, überhaupt makroskopische oder mikroskopische Veränderungen zu veranlassen, die irgendwie Ähnlichkeit mit der Tuberkulose haben. Sogar bei der Inhalation, wo doch nach Laffert der zweimillionste Teil derjenigen Tuberkelbazillenmenge, die vom Darm aus noch nicht sicher Tuberkulose erzeugt, zur Erzeugung der schwersten Lungentuberkulose vollkommen genügt, fanden sich bei den Impftieren, die in noch bedeutend größerem Maßstabe mit Bang'schen Bazillen überflutet worden waren, absolut keine makro- und mikroskopischen Lungenveränderungen vor.

Die Ergebnisse decken sich mit denjenigen von Liénaux und vanden Eeckhout, Bang und Borgeaud; auch diese Forscher beobachteten lokale Abszesse und ganz vereinzelt Veränderungen in den inneren Organen, die sie für Tuberkulose ansprachen. Bang hat vornehmlich bei Meerschweinchen, die er mit Mesenterialdrüsensubstanz geimpft hat, lokale Abszesse beobachtet. Diese Eigenart ist mir bei meinen Tieren ebenfalls aufgefallen, denn gerade diejenigen Meerschweinchen, die mit Mesenterialdrüsenemulsion behandelt worden waren, wiesen häufiger Abszesse auf als solche, die mit Darmmaterial gespritzt wurden. Im Gegensatze zu diesen Impfergebnissen stehen die Beobachtungen von Bongert, da er bei den meisten seiner Impftiere nach 4—5 Monaten echte tuberkulöse Veränderungen der inneren Organe vorfand. Bongert glaubt daher annehmen zu dürfen, daß es sich bei der diffusen Darmhypertrophie des Rindes um eine Infektion mit abgeschwächten



Tuberkelbazillen handelt. Da in seinen Versuchen nicht bei allen Meerschweinchen die subkutane oder intraperitoneale Impfung von Erfolg begleitet war, so ist man zur Annahme berechtigt, daß die tuberkulösen Veränderungen auf eine Mitverimpfung von wenigen echten Tuberkelbazillen beruhen, wie sie in den von mir beobachteten Fällen genau nachgewiesen wurden. Die Versuche, die mit Material vorgenommen wurde, das sowohl aus dem Schlachthaus stammte, wo ja sehr leicht eine geringe Anzahl von Tuberkelbazillen beigemischt werden kann, als auch von Kühen genommen wurde, über die kein näherer Sektionsbericht vorliegt, scheinen mir, in Übereinstimmung mit Bang, an Beweiskraft stark zu verlieren.

b) an Kaninchen.

Nachdem in der beschriebenen Weise die Unempfänglichkeit des Meerschweinchens ermittelt war, erfolgten in 2 Fällen auch Übertragungsversuche auf Kaninchen. Sowohl intravenös, als intraperitoneal und subkutan erhielten die Tiere die größten Dosen von sehr stark bazillenhaltigem Material, das gleich wie in den vorhergehenden Versuchen hergestellt worden war. Über die Resultate geben die folgenden Sektionsbefunde Aufschluß:

Fall 9: 4 Kaninchen erhielten am 12. Februar 1908 in 2 Abschnitten je 4.0—8.0 ccm Darmemulsion intravenös und intraperitoneal eingespritzt.

Die Tötung der Tiere geschah abwechslungsweise, zum Nachweis der „Säurefesten", der jedoch nicht gelang.

Befunde.

Nr.		Anfangs-	Endgewicht	Datum d. Tötung	Befund:
1.	intraperitoneal	1560 g	1590 g	getötet am 24. März 1908.	an der Impfstelle ein kleiner abgekapselter Abszeß, ohne säurefeste Bazillen; Tier vollkommen gesund.
2.	intraperitoneal	2350 g	2590 g	getötet am 23. April 1908.	vollkommen gesund; keine säurefesten Bazillen nachweisbar.
3.	intravenös	1500 g	1190 g	getötet am 31. Mai 1908.	stark abgemagert. Kaninchenseptiämie, muliple subkutane Abzeßbildung. Innere Organe frei, nirgends säurefeste Stäbchen.
4.	intravenös	2050 g	2430 g	getötet am 31. August 1908. 202 Tage p. inoculationem.	vollkommen gesund. Alle Organe frei von säurefesten Stäbchen.

Fall 16: 2 Kaninchen erhielten am 4. August 1908 2.0 ccm Darmemulsion (Blinddarm) subkutan eingespritzt.

Alle Tiere wurden am 1. September 1908 getötet (28. Tage inoculat.)

Sektionsbefunde:

1. Endgewicht: 1720 g; an der Impfstelle eine kleine Bindegewebsschwarte, die im Zentrum kleine Abzeßchen enthält; im Eiter derselben können die säurefesten Bazillengruppen nachgewiesen werden, sonst vollkommen gesund.
2. Endgewicht: 1560 g; absolut gesund; an der Einstichstelle eine leichte Verdickung der Haut.

2 Kaninchen erhielten am gleichen Tag 2.0 ccm Mesenterialdrüsenemulsion subkutan injiziert.

Sektionsbefunde:

1. Endgewicht: 1860 g. An der Impfstelle ein taubeneigroßer, abgekapselter subkutan gelegener Abszeß; die beiden Kniefaltendrüsen leicht angeschwollen ohne Einschmelzungen.

   Im krümeligen, rahmkäseartigen Eiter findet man die eingeimpften Bazillen in großer Menge. (Reinkultur.) Leber durch Coccidiose mächtig verändert, sonst vollkommen gesund.
2. Endgewicht: 1750 g. An der Impfstelle ein taubeneigroßer Abszeß, im gelblich-schlickerigen Eiter sehr viel säurefeste Bazillen in Gruppen; sonst vollkommen gesund.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß Kaninchen nicht mit BANG'schen Bazillen infiziert werden können. Ebenso wie bei den Meerschweinchen entstanden auch hier bisweilen an der Impfstelle abgekapselte Abszesse, die die säurefesten Bazillen in ihrem Eiter lange Zeit in Reinkultur enthielten. Auch im Kaninchenkörper kann sich der Bazillus nicht wesentlich vermehren.

Sowohl BONGERT und BORGEAUD, als auch JENSEN beobachteten bei ihren Versuchen an Kaninchen die gleichen Abszeßbildungen, wogegen LIÉNAUX und VANDEN EECKHOUT und BANG überhaupt keine Veränderungen bei Kaninchen wahrnahmen.

c) Auf Mäuse und Ratten.

Ebenso unempfänglich für die künstliche Übertragung zeigten sich die Mäuse. Die Tierchen wurden teils gefüttert, teils mit Materialemulsionen gespritzt, dabei wurden die größten Mengen gut ertragen. Folgende Tabellen geben Aufschluß über die Versuche:

Fall 11a: 2 Mäuse wurden mit Darmschleimhautteilchen am 14. und 15. November 1906 gefüttert. Die Tiere wurden 13 Tage nach der Fütterung getötet.

1. getötet am 28. Nov. 1906, leichter Magen-Darmkatarrh; im Strichpräparat des Duodenums säurefeste Bakterien. Fütterung an 2 Mäuse.
2. getötet am 11. Dez. 1906, vollkommen gesund, leichter Milztumor; nirgends säurefeste Bakterien.

2 Mäuse werden am 28. Nov. 1908 mit dem Duodenum von Maus 1 gefüttert.



3. getötet am 11. Dez. 1906. vollkommen gesund.
4. „ „ 11. Dez. 1906. „ „

Kurze Zeit nach der Fütterung erleiden die Mäuse ev. einen leichten Darmkatarrh, der in der Anwesenheit der säurefesten Stäbchen seine Ursache findet. Weitere Veränderungen vermögen die Stäbchen aber nicht im Organismus auszuüben.

Fall 9: 6 Mäuse wurden mit je 0.5—1.0 cm Darmemulsion intraperitoneal und subfascial geimpft. Datum der Impfung 11. Februar 1908.

Alle Tiere, am 10. Mai 1908 getötet, erwiesen sich als vollkommen gesund, Haben zum Teil Junge gehabt.

Die Impfversuche an Mäusen verliefen ebenfalls resultatlos.

Es hatte sich gelegentlich von Versuchen zur Feststellung der Pathogenität für Ratten gezeigt, daß die säurefesten Bakterien lange in der Bauchhöhle lebend sich erhalteu können, und daß sich ev. da die Gelegenheit böte, sie in Reinkultur weiter auf Nährböden züchten zu können. eine Annahme, die leider nicht ihre Bestätigung fand. Die Ergebnisse mit Ratten waren folgende:

Fall 9: 6 Ratten wurden am 12. Februar 1908 subkutan und intraperitoneal mit 1.0—2.0 ccm Darmemulsion geimpft. Die Tiere ertrugen die mit andern Keimen stark verunreinigte Emulsion intraperitoneal sehr schlecht und gingen an Peritonitis zu Grunde.

Tötung der Tiere 89 Tage p. inoculationem.

Sektionsbefund:

Nr.	Datum des Todes.	Befund:
1.	17. Eebr. 1908, intraperitoneal.	Peritonitis; alle parenchymatösen Organe geschwellt; in der Bauchhöhle neben vielen andern Bakterien die eingeführten säurefesten Stäbchen in großer Anzahl. Degenerationsformen. Schnitte durch die Organe ergaben: In der Leber in den periaciniösen Gefäßen säurefeste Stäbchen.
2.	2. März 1908. intraperitoneal.	Chronische, fermentative Peritonitis; alle Organe enthalten im Ausstrich Splitter und Schollen von „Säurefesten“. Ebenso im Bauchfellexsudat. Schnitte: Leber, Niere und Milz enthalten die eingeimpften Stäbchen in Form von degenerierten Körnerstäbchen.
3.	25. März 1908.	Chronische Peritonitis, Fibrinzotten am Darm, mit wenigen Säurefesten. Organe frei von BANG'schen Bazillen.
4.	getötet 10. Mai 1908 subkutan.	vollkommen gesund; im Peritonealabstrich kleine, säurefeste Stäbchen. •
5.	getötet 10. Mai 1908	vollkommen gesund; keine Bazillen.
6.	„ 10. Mai 1908	„ „ ; einige wenige Bazillen.



Fall 10: Am 12. Mai 1908 wurden 4 Ratten intraperitoneal mit Darmemulsion geimpft.

Sektionsbefunde:

Nr.	Datum der Tötung.	Befund:
1.	12. Juni 1908	vollkommen gesund. Peritonealüberzug enthält viel säurefeste Bakterien. — Züchtungsversuch. —
2.	13. Juni 1908	vollkommen gesund. Bakterien der Peritonealflüssigkeit zu Züchtungsversuchen verwendet.
3.	1. Sept. 1908	vollkommen gesund.
4.	„ „	vollkommen gesund; sehr fettes Tier, im Fett des Gekröses ein verkalkter Parasit.

Fall 10: 4 Ratten erhielten am 12. Mai 1908 0.5 ccm Darmemulsion subkutan eingespritzt.

Sektionsbefunde:

Nr.	Datum der Tötung.	Befund:
1.	1. Sept. 1908	vollkommen gesund.
2.	„ „	„ „ Junge gehabt.
3.	„ „	„ „
4.	„ „	„ „

Die Impfversuche an Ratten verliefen ebenfalls resultatlos.

Die gleichen Ergebnisse hatte BONGERT mit seinen Versuchen an Ratten und Mäusen.

d) Auf Geflügel (Taube, Huhn).

Die weiteren Versuche galten der Lösung der Frage der Übertragungsfähigkeit unserer Bazillen auf Geflügel. Diese Frage hat ein gewisses Interesse, da von verschiedener Seite, sogar erst in der letzten Zeit wieder, die säurefesten BANG'schen Bazillen für Geflügeltuberkelbazillen angesprochen wurden.

Fall 9:

Huhn 1: erhielt am 11. Februar 1908 2 ccm einer Darmemulsion intramuskulär eingeimpft; vom 13.—15. Mai 1908 grosse Stücke von Darmmaterial (Fall 10) und vom 4.—10. August 1908 Material von Fall 16.
Am 31. August 1908 getötet, erwies sich das Tier als vollkommen gesund.

Huhn 2: erhielt am 11. Februar 1908, 4 ccm einer Mesenterialdrüsenemulsion intraabdominal eingeimpft.
Das Tier verendete am 26. Mai 1908 spontan (Enteritis); in keinem Organ finden sich Veränderungen.

Huhn 3: Wurde vom 11.—15. Febr. 1908 mit Material von Fall 9 gefüttert.
„ „ 13.—15. Mai 1908 „ „ „ „ 10 „
„ „ 4.—8. Aug. 1908 „ „ „ „ 16 „
Am 1. September 1908 getötet, erwies sich das Tier als absolut frei von pathologisch-anatomischen Veränderungen.



Huhn 4: Wurde gleich wie Nr. 3 behandelt.
Sektion am 1. September 1908 ergab absolutes Fehlen von feststellbaren Veränderungen.

Fall 20: 1 Huhn wurde vom 26. November 1906 an längere Zeit mit Darmstückchen gefüttert. Tötung des Tieres 113 Tage p. inoculation.

Sektionsbefund:

getötet am 19. März 1907.	Sehr fettes Tier; keine anatomischen Veränderungen, bakterioskopisch keine Säurefesten nachweisbar.

Fall 6: 1 Huhn mit Darmschleimhautemulsion am 25. Oktober 1907 geimpft, starb am 28. Oktober 1907 an malignem Ödem.

Huhn: Nekrose des subkutanen Bindegewebes. Enteritis hämorrhagia.
Taube 1: Wurde mit Material von Fall 9 und 16, gleich wie die Hühner gefüttert. 11. Februar 1908.
Sektion am 1. September: fettes Tier, ohne jegliche Veränderung.
Taube 2: Wie Taube 1 behandelt. 11. Februar 1908.
Sektion am 1. September 1908 ergab: fettes Tier, vollkommen gesund.

Impfversuche an Hühnern und Tauben, und zwar sowohl per os, wie auch intramuskulär oder intraabdominal, waren erfolglos. Nach 4—5 Monaten getötet, erwiesen sich die Tiere als absolut frei von makroskopischen Veränderungen. Es darf demnach in Übereinstimmung mit ähnlichen negativen Impfresultaten von Markus, Liénaux, Bongert, Borgeaud und Bang mit Bestimmtheit gefolgert werden, daß es sich bei dieser Darmkrankheit des Rindes nicht um eine Infektion mit Vogeltuberkelbazillen handelt, wie man bisher angenommen hat. Ganz abgesehen davon, daß die Angaben von L. Rabinowitsch über eine Kultur der säurefesten Bazillen, die Stuurmann aus dem Kaninchenkörper gelungen sei, jeder Beweiskraft, den Bang'schen Bazillus wieder zur Vogeltuberkulose zu rechnen, vollkommen entbehren.

Gegen eine solche Annahme würden auch alle epidemiologischen Beobachtungen sprechen; denn in den Hauptverbreitungsgebieten der Schweiz wird beinahe keine Hühnerzucht getrieben, und Geflügeltuberkulose kommt so überaus selten vor, daß ich mir nicht erklären kann, in welcher Weise eine Infektion mit dem Erreger der Geflügeltuberkulose beim Rinde statthaben könnte.

Im Anschluß an diese Versuche möchte ich noch die in der Literatur bekannt gewordenen Übertragungs- und Impfversuche auf Rinder näher beleuchten. Liénaux und Vanden Eeckhout impften Kälber sowohl intravenös als auch subkutan und erhielten immer am 17. oder 27. Tage p. inoculationem eine typische Tuberkulinreaktion. In einigen Fällen ließ sich die Reaktion nach 12 Tagen wiederholen. Die Sektionsbefunde waren so merkwürdig (Lokalisation



von tuberkulöser Verkäsung in den retropharyngealen Lymphdrüsen, in einem Fall sogar im Netz, in der Leber und der Lunge), daß BANG diese Versuche nicht als beweisend ansieht. In weiteren Versuchsreihen wurden noch 5 Kälber und eine Kuh mit Mesenterialdrüsenemulsion intravenös geimpft. Die Tiere zeigten, mit Ausnahme von einem, typische Tuberkulinreaktion. Bei der Sektion erwiesen sich jeweils die Lungen und das Brustfell mit miliären Knötchen durchsetzt, welche auf Meerschweinchen überimpft, typische Impftuberkulose mit Knötchen und Verkäsungsherden erzeugten.

Da ich selbst nicht in der Lage bin, über Versuche an Rindern zu berichten, so fehlen mir auch die Erklärungen für diese merkwürdigen Impfresultate, die niemals im Einklang mit den anderen festgelegten Tatsachen stehen. Befremdend wirkt in einer gewissen Beziehung der Umstand, daß die Autoren immer Mesenterialdrüsenemulsion verwendeten; hat man doch mikroskopisch Gelegenheit, den typisch körnigen Zerfall der Bazillen in den Drüsen zu verfolgen, was eventuell zur Annahme berechtigt, daß dieses Impfmaterial weniger virulent ist als dasjenige, welches aus der Darmmucosa gewonnen wird. Beide Teile, sowohl Darm wie Mesenterialdrüsen, können mit echten Tuberkelbazillen infiziert sein, ohne das makroskopisch irgendwelche Veränderungen wahrgenommen werden. An ihren eigenen Versuchen (Kalb Nr. 3 der neuesten Versuche) hatte LIÉNAUX Gelegenheit, diese Tatsache selbst festzustellen. Das genannte Impftier, das mit 35—40 g Mesenterialdrüsensubstanz gefüttert worden war, reagierte auf eine Tuberkulineinspritzung typisch, zeigte aber bei der Sektion keine einzige tuberkulöse Veränderung. Die Mesenteriallymphdrüsen waren etwas geschwollen; nirgends konnten Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Zwei Meerschweinchen, mit Mesenterialdrüsensubstanz geimpft, starben nach 18 Tagen an typischer Impftuberkulose. Es ist nun leicht denkbar, daß auch bei den Kühen, die an Enteritis hypertrophica erkrankt waren, in den Läsionen, die für Enteritis charakteristisch sind, auch vereinzelte Tuberkelbazillen zerstreut vorkommen können, vornehmlich wenn die Tiere aus Gegenden stammen, die, wie LIÉNAUX ausdrücklich betont, von Tuberkulose durchseucht sind.

Es wurde schon früher erwähnt, daß LIÉNAUX infolge seiner Versuche die Enteritis hypertrophica für eine Variation der Darmtuberkulose anspricht, bei welcher die Erreger in ihrer Virulenz abgeschwächt sind.

Weit glücklicher in seinen Versuchen an Rindern war BANG, indem es ihm gelang, bei mehreren Rindern[1]) den chronischen Durchfall und die typischen Darm- und Mesenterialdrüsenveränderungen durch

[1]) Briefliche Mitteilung.



Fütterung zu erzeugen. Er betont dabei in seiner persönlichen Mitteilung genau: „ohne Tuberkulose". Bei seinen ersten Versuchen verimpfte er Material, das von einer tuberkulösen Kuh stammte und erhielt dabei auch typische tuberkulöse Veränderungen neben der Enteritis hypertrophica. Der Durchfall trat erst nach ca. 8 Monaten auf. Es ist daher leicht begreiflich, daß Liénaux und Vanden Eeckhout nie die Erfolge haben konnten, da ihre Versuchstiere schon nach 3—4 Monaten getötet wurden.

Die Übertragungsversuche auf Ziegen von Markus, Liénaux und Bang blieben resultatlos. Bang verimpfte auch bei einer Ziege Material von einer Kuh, die zugleich tuberkulös war, und erhielt typische tuberkulöse Veränderungen. Liénaux erzeugte durch intravenöse Impfung bei einem Schaf miliare Lungentuberkulose. Übertragungsversuche auf einen Hund blieben erfolglos.

Widersprechen sich die Übertragungsversuche der einzelnen Forscher zurzeit noch wesentlich, so darf doch unter Zuhilfenahme der andern Versuchsergebnisse mit Sicherheit die tuberkulöse Natur der Enteritis hypertrophica negiert werden.

Der Ausfall der Tuberkulinreaktion, die Lokalisation und die Verteilung der pathologisch-anatomischen Veränderungen, der histologische Befund, der sehr viel Ähnlichkeit mit den Befunden bei Lepra hat, die negativen Erfolge, die Bazillen zu züchten oder im Körper kleiner Versuchstiere zur Vermehrung zu bringen, sowie die epidemiologischen Tatsachen führen mich zur Annahme, daß es sich wie bei den Beobachtungen von Bang auch bei den von mir aufgezeichneten Fällen um eine spezifische, selbständige Krankheit handelt.

Da die von Bang vorgeschlagene Bezeichnung leicht zu Irrtümern Veranlassung geben kann, denn die Krankheit ist nicht durch Knötchen- oder Tuberkelbildung gekennzeichnet, so mache ich den Vorschlag, folgende Bezeichnung zu benützen: „Enteritis hypertrophica bovis specifica oder spezifische Darmentzündung des Rindes", denn absolut chronisch braucht ja der Krankheitsverlauf nicht zu sein.

Die Bezeichnung „Johne'sche Seuche", die plötzlich in einer Publikation von Horne erscheint, entbehrt vollkommen der Kennzeichen der epidemiologischen Beobachtungsergebnisse, durch welche eigentlich die Krankheit die Aufmerksamkeit auf sich lenkte, und für die Schweiz ist die Bezeichnung absolut unzutreffend.



Veterinär-polizeiliche Maßnahmen.

Die außerordentlich starke Verbreitung der Enteritis hypertrophica motivieren die Vorschläge zum energischen Eingreifen der Staatsgewalt im Interesse der Bekämpfung und Tilgung der Krankheit.

Als vornehmstes Mittel steht hier im Vordergrund die Belehrung der Tierärzte über das Wesen und die Verbreitung der Krankheit, ebenso die genaue Überwachung der Weideplätze, auf denen sehr viel Fälle von Enteritis hypertrophica vorkommen. Da die Krankheit infektiös ist, so empfiehlt sich die Isolierung der kranken Tiere und vom national-ökonomischen Standpunkte aus ihre baldmöglichste Schlachtung und Verwertung ev. durch die Versicherungskassen. Bei der Fleischbeschau sind sämtliche Eingeweide der Bauchhöhle ohne Leber, Wanst und Nieren für verdorben zu betrachten. Eine Desinfektion der Stallungen läßt sich ja schon auf großen Gutsbesitzungen durchführen und ist auch dann angezeigt. In den niedrigen und dumpfen Bergstallungen wird diese Schutzmaßregel wohl nicht anwendbar, geschweige denn systematisch durchführbar sein.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

1. Es kommt in der Schweiz sehr verbreitet bei der Spezies Rind eine eigenartige Form von chronischem Darmkatarrh vor. Die Ursache dieser Krankheit ist eine spezifische, denn sie entsteht durch eine diffuse Infiltration der Darmschleimhaut mit einem säurefesten Bazillus, dem Bazillus „Bang".

2. Die klinischen Symptome dieser Darmaffektion entsprechen den Erscheinungen eines chronischen oder subakuten, unstillbaren, diffusen Durchfalls und sind von progressiver Anämie und Abmagerung begleitet. Die Tuberkulinreaktion verläuft bei solchen Tieren, in deren Kot sehr häufig mikroskopisch die säurefesten Bazillen enthalten sind, absolut negativ.

3. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind auf den Darmkanal und die Mesenterialdrüsen lokalisiert und bestehen in einer diffusen, hyperplastischen Entzündung der Darmschleimhaut und der Lymphsinus. Ulzerationsprozesse oder Knötchenbildungen werden niemals beobachtet. Die Erkrankung nimmt in den lymphatischen Apparaten des Ileum ihren Anfang. In seltenen Fällen ist die Hypertrophie der Darmschleimhaut mit einer Tuberkulose der Lunge, der Pleura, der Bronchial-, Mediastinal-, Portal- und Mesenterialdrüsen gepaart, bei der Mehrzahl der Fälle aber fehlen tuberkulöse Erkrankungen an inneren Organen und des Darmes. Die Verdickung der Darmschleimhaut ist

in fortgeschrittenen Fällen sehr ausgesprochen. Diese Befunde decken sich mit den Angaben in der Literatur.

4. Der histologische Befund dieser Darmhypertrophie ist durch das Auftreten von massenhaften, säurefesten Bazillen in der Darmwand und durch die diffuse Wucherung von Epitheloidzellen, von denen einzelne zu Riesenzellen umgewandelt werden, charakterisiert. Die Besonderheit dieser Gewebsneubildung besteht in dem absoluten Fehlen von regressiven Metamorphosen und nekrotischen Strukturveränderungen. Hierdurch unterscheidet sich der Prozeß histologisch von dem tuberkulösen. Das histologische Bild hat am meisten Ähnlichkeit mit den Veränderungen, wie sie bei Lepra vorkommen.

5. Das morphologische Verhalten des säurefesten Bazillus, der am besten als „Bang'scher Bazillus“ zu bezeichnen ist, ist ein sehr charakteristisches. In ähnlicher Weise wie bei Lepra, sind die Bazillen in Klumpen, Nestern oder Stagettenhaagreihen innerhalb der Zellen gelagert. Er färbt sich nach Ziehl, Kühne-Weigert, widersteht der Entfärbung mit Säuren und Alkohol, ist gram positiv und läßt sich mit Giemsalösung und Karbolmethylenblau färberisch darstellen. Dieser Bang'sche Bazillus zeigt oft körnig-scholligen Zerfall und kann deswegen leicht mit Körnerzellen verwechselt werden.

6. In Bezug auf das kulturelle Verhalten des Bazillus ist hervorzuheben, daß seine Züchtung auf keinem einzigen gewöhnlichen oder speziellen Nährboden gelungen ist, und zwar auch dann nicht, wenn frisches Impfmaterial oder Abszeßeiter in großer Menge und auf viele Röhrchen ausgestrichen wurde.

7. Impfversuche mit Darm- und Lymphdrüsenmaterial an Meerschweinchen haben sowohl bei subkutaner, als auch bei intraperitonealer Einverleibung stets negative Resultate ergeben. Der Bang'sche Bazillus vermag sich also nicht im Meerschweinchenkörper zu vermehren. Er erzeugt bei einer Anzahl von Tieren abgekapselte Abszesse, in denen sich das eingeimpfte Bazillenmaterial, ohne merkliche Vermehrung zu erfahren, lange Zeit halten kann. In den innern Organen der geimpften Tiere sind die Bazillen, wenn die Tiere kurze Zeit nach der Impfung getötet werden, zuweilen mikroskopisch nachweisbar, dann aber immer in Formen anzutreffen, die auf eine Auflösung hindeuten; niemals führen sie dort zu Knötchenbildung oder zu Verkäsung.

In Fällen, wo Material von Tieren verimpft wurde, die zugleich neben der charakteristischen Darmaffektion an einer Lungentuberkulose litten, traten bei den inokulierten Tieren wohl infolge der Mitverimpfung von echten Tuberkelbazillen typische, tuberkulöse Veränderungen auf. Spontantuberkulose der Meerschweinchen habe ich bei meinen Tieren trotz langer Beobachtungszeit nie gesehen.

8. Ebenso wie die Meerschweinchen sind auch Kaninchen gegenüber der Verimpfung von säurefesten Bazillen unempfänglich. Bei einigen Tieren traten hühnereigroße, abgekapselte Abszesse an der Impfstelle auf, in deren Eiter die säurefesten Bazillen lange Zeit erhalten blieben.

9. Die Impfversuche an Ratten und Mäusen verliefen ebenfalls resultatlos.

10. Impfversuche an Hühnern und Tauben, und zwar sowohl per os, wie auch intramuskulär oder intraabdominiell, waren erfolglos. Nach 4—5 Monaten getötet, erwiesen sich die Tiere als absolut frei von makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen. Daraus darf in Übereinstimmung mit ähnlichen negativen Impfresultaten von Markus, Liénaux, Bongert und Bang geschlossen werden, daß es sich bei dieser Darmkrankheit des Rindes nicht um eine Infektion mit Vogeltuberkelbazillen handelt, wie man bisher angenommen hat, und wie es neuerdings von L. Rabinowitsch wieder behauptet wird.

11. Durch Fütterungsversuche ist Bang die Übertragung von Rind zu Rind gelungen. Intravenöse Injektionen von Mesenterialdrüsenemulsion erzeugte nach den Versuchen von Liénaux und Vanden Eeckhout bei ca. 6 Kälbern Tuberkulose der retropharyngealen Lymphdrüsen oder miliare Lungentuberkulose, niemals aber typische Enteritis hypertrophica. Da die Kühe, von welchem das Impfmaterial stammte, aus Gegenden kamen, die nach genau betonter Angabe der genannten Forscher von Tuberkulose stark verseucht sind, so ist es gar nicht ausgeschlossen, daß in den scheinbar unveränderten Mesenterialdrüsen echte Tuberkelbazillen enthalten und zur Verimpfung gelangt waren. Liénaux und Vanden Eeckhout sind der Ansicht, daß die Enteritis hypertrophica tuberkulöser Natur ist; daß die Erreger nichts anderes als abgeschwächte, für den Rinder- und Meerschweinchenkörper wenig virulente Säugetiertuberkelbazillen darstellen. Auf dem gleichen Standpunkt steht Bongert. Dagegen hat Johne nach der Publikation von Markus seine Ansicht über die tuberkulöse Natur der Darmhypertrophie, trotzdem sie damals von R. Koch gestützt wurde, nicht mehr für unanfechtbar erklärt.

12. Ich bin mit Bang vollkommen der gleichen Ansicht, daß es sich bei diesen Tieren um eine spezifische Erkrankung des Rindes handelt, die niemals mit der Tuberkulose identisch ist. Ob gewisse Wechselbeziehungen zwischen den echten Tuberkeln regelmäßig bestehen, darüber können die z. Z. vorliegenden Versuche keinen genügenden Aufschluß geben.

Der Charakter der Infektion entspricht in der Hauptsache derjenigen einer Fütterungsinfektion, sie vollzieht sich wohl hauptsächlich beim Weidegang.

13. Der von BANG vorgeschlagene Name: „Chronische, pseudotuberkulöse Darmentzündung des Rindes oder Enteritis chronica bovis pseudotuberculosa" oder der von HORNE benutzte Name „JOHNE.sche Seuche" geben leicht zu Irrtümern Veranlassung und entsprechen niemals den heute vorliegenden Tatsachen. Ich schlage daher den Namen: „Enteritis hypertrophica bovis specifica" oder Spezifische Darmhypertrophie des Rindes" vor.

14. Auch in der Schweiz ist die Enteritis hypertrophica häufig mit der Magen-Darmstrongylosis gepaart.

15. Der große Schaden, der dem Nationaleigentum durch diese weit verbreitete, häufig auftretende Krankheit zugefügt wird, rechtfertigt die Anregung zu sanitäspolizeilichen Maßnahmen.

Als Gesamtresultat geht aus dieser Arbeit hervor, daß die spezifische Enteritis hypertrophica auch in der Schweiz sehr heimisch ist, daß das Fehlen einer Tuberkulinreaktion. die Nichtübertragbarkeit auf kleine Versuchstiere und die charakteristischen bakteriologisch-histologischen Veränderungen absolut gegen die Identität dieser Krankheit und ihrer Erreger mit Tuberkulose sprechen.

Vorliegende Arbeit, die unter Leitung von Herrn Prof. Dr. KOLLE ausgeführt wurde, hatte sich ein bedeutend größeres Ziel gesetzt, mußte aber leider infolge äußerer Umstände vorher abgeschlossen werden. Es wurde im Zusammenhang mit den klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden die Pathogenität des gefundenen Bazillus an den üblichen Laboratoriumsversuchstieren experimentell geprüft, auch wurde durch Züchtungsversuche probiert, die biologischen Eigenschaften des säurefesten Stäbchens festzustellen. Da BANG die Frage aufgeworfen hatte, die Krankheit könnte eventuell auch mit der „Kaltbrändigkeit" identisch sein, so wurde auch sie noch kurz berücksichtigt und untersucht.

Es kann also niemals von einer erschöpfenden Untersuchung die Rede sein, denn vieles ist noch vollkommen unaufgeklärt und rätselhaft. Mögen aber die Kollegen im nachfolgenden die Anregung dazu erhalten. sowohl in der Praxis, als auch im Laboratorium die Krankheit näher zu beobachten und zu untersuchen.

* * *

Die Anregung zu den nachfolgenden Untersuchungen erhielt ich auf der Ambulatorischen Klinik der Veterinär-medizinischen Fakultät in Bern, wo ich als Assistent jener Abteilung mit dem Beobachtungsmaterial und den diesbezüglichen bakteriologischen Ergebnissen erwähnter chronischer Darmkatarrhe in so enge Beziehungen trat, daß ich das Ge-



sehene gern aus eigener Initiative weiter verarbeitete. Ein Aufenthalt in einem der Hauptverbreitungsgebiete dieser chronischen bazillären Enteritis, sowie das uneigennützige Entgegenkommen vieler Kollegen ermöglichten es mir, einen sehr guten Einblick in das Wesen dieser Krankheit zu erhalten.

Ich gestatte mir an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. E. HESS, der mir die erkrankten Tiere jeweils zur klinischen Beobachtung und später im gegebenen Fall auch zur Sektion überwies, sowie Herrn Prof. Dr. A. GUILLEBEAU, der mich durch Ratschläge und früher gesammeltes Beobachtungsmaterial unterstützte, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Auch des stets bereitwilligen Entgegenkommens, das mir beim Sammeln von Untersuchungsmaterial von seiten der Herren Kollegen A. BAUMGARTNER, H. FLÜCKIGER, Dr. WYSSMANN, BORGEAUD, Dr. SCHNYDER, HEDIGER und Dr. SCHELLENBERG geworden ist, erlaube ich mir hier mit dem Ausdrucke wärmsten Dankes Erwähnung zu tun.

Krankengeschichten.

Fall 1.

$3^1/_2$jährige Simmenthaler Kuh, Falbscheck leidet schon seit 5 – 6 Monaten, d. h. seit September 1906 an Durchfall. Sie wurde damals ohne sichtlichen Erfolg behandelt. Der Zustand ist fortwährend der gleiche geblieben, abwechslungsweise war der Kot von dünnflüssiger, im Bogen abgesetzter, dann wieder von festerer Konsistenz, niemals hatte er aber seine normale Beschaffenheit. Starke Abmagerung. Häufig bemerkte der Besitzer kalte Ohren, verminderte Freßlust, aber gute Rumination. Sie lieferte ziemlich viel Milch, gibt zurzeit aber nur noch 1 Liter pro Melkzeit. Sie ist trächtig und soll Mitte April zum zweiten Mal kalben. Das Tier war immer munter, dabei leicht erregbar, nervös.

Status: (Tierspital, 21. Februar 1907): Allgemeinbefinden wenig gestört Rektaltemperatur 39.5°, 66 Pulsschläge in der Minute, Ohren und Hörner sind bald warm, bald kalt. Starke Abmagerung. Die Haare sind trocken, glanzlos; Haut derb, anliegend weniger verschiebbar und gut in Falten legbar.

Die Bugdrüsen sind stark fingerdick; Kniefaltendrüsen zeigefingerdick.

Stellung und Gang normal, die Bewegungen sind munter, in einem gewissen Grade leicht erregbar und nervös zu bezeichnen.

Die Augen sind in die Orbitalhöhlen zurückgesunken, das untere Augenlid ödematös, die Augenöffnung ist verengert, der Blick ist lebhaft.

Auffallend ist die starke Anämie der Kopfschleimhäute; die Euterhaut ist beinahe weiß. Hämoglobingehalt 55 Proz. Sahli-Gower.

Die Herztöne sind kräftig, rhythmisch und frei von endocardialen Geräuschen. 12 Atemzüge werden ohne Anstrengung ausgeführt. Auf beiden Lungenflügeln ist reines Vesiculäratmen hörbar.

In der Maulhöhle findet man im linken Oberkiefer am Platze des zweiten und dritten Milchzahnes eine große Lücke, im rechten Unterkiefer ist der zweite Backzahn gewechselt, aber noch sehr kurz. Im rechten Oberkiefer ist



der zweite Backzahn ebenfalls frisch gewechselt, der dritte ist sehr locker und wird herausgenommen. 4 Schaufeln. Die Kuh frißt infolgedessen etwas langsamer, verzehrt aber die vorgesetzte Futterquantität vollständig und ruminiert gut (68 Kieferbewegungen pro bolo). Der Bauchumfang ist gering, die oberen Flanken sind leicht eingesunken. Die Bauchdecken sind zu stark gespannt, aber nicht schmerzhaft. Der Panseninhalt ist derb elastisch. Alle Minuten ist eine vollständige, aber etwas zu langsame Pansenbewegung hörbar, die Pausen sind zu kurz. Die Darmgeräusche sind laut plätschernd und anhaltend. Der Kot wird häufig abgesetzt, die Konsistenz ist dünnbreiartig, anfänglich dick, dann dünner, eine mit vielen Gasblasen durchsetzte Flade bildend. Der Geruch ist stinkend, die Farbe normal; nirgends sind größere Nahrungsschlacken oder Nahrungsreste zu finden; die Reaktion ist schwach alkalisch.

Im Harn außer Vermehrung der Phosphate und ganz schwacher alkalischer Reaktion nichts Abnormes. Spezifisches Gewicht 1022.

Das Euter schlaff; es werden kaum ein Liter pro Mal sezerniert. Pe Rektum ist das Junge sehr gut fühlbar, die Rektalschleimhaut ist verdickt sammetartig anzufühlen. Nach dem Touchieren zeigt die Kuh starke Reizerscheinungen, die sich in starkem Drängen und Pressen auf das Rektum äußern.

Die mikroskopische Untersuchung des Kotes ergab: Im gefärbten Präparat (Ziehl-Neelsen) sehr viel dicke, kurze, säurefeste Stäbchen neben reichlichen Kokken, koliähnlichen Stäbchen und säurefesten Pflanzensaprophyten.

Diagnose: Chronischer hypertrophischer Darmkatarrh infektiöser Natur.

Die Kuh wurde am Tage der Befundaufnahme, d. h. 21. Februar 1907, abends 6 h mit 0 5 Tuberculin subcutan am Halse geimpft; die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluß über die Rektaltemperaturen p. inocul., woraus ersichtlich, daß eine Reaktion **nicht** eingetreten ist.

Zur Zeit der Impfung betrug die Rektaltemperatur	39.1°
Am 22. Februar 1907 morgens 4 Uhr	39.0°
„ „ „ „ „ 6 „	39.2°
„ „ „ „ „ 8 „	38.9°
„ „ „ „ „ 10 „	39.2°
„ „ „ „ „ 12 „	39.0°
„ „ „ „ mittags 2 „	39.1°
„ „ „ „ „ 4 „	39.1°
„ „ „ „ „ 6 „	38.4°

Am folgenden Tage wurde die Kuh von Herrn Prof. Dr. Hess einer tierärztlichen Versammlung demonstiert und am Abend des 23. Februar 1907 geschlachtet.

Sektionsbefund: 23. Februar 1907.

Kadaver in mittelmäßigen Ernährungszustand. Fettpolster teilweise noch erhalten. Blut dünnflüssig-wässerig, in der Bauchhöhle sehr wenig gelbliche Flüssigkeit. Maulhöhle, Vormägen und Labmagen ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen. Das Duodenum leicht kontrahiert, ohne Verdickung der Darmwandung. Auf der Schleimhaut etwas galliger, gelblicher Schleim, beim Übergang ins Jejunum fleckweise leichte Anschwellung zweier Längsfalten, die an diesen Stellen auch pigmentiert sind. Jejunum und Ileum in ihrer ganzen Ausdehnung, 41.5 m, teilweise oder ganz erkrankt. Im Jejunum finden sich zwei Abschnitte, die in der Länge von 80 cm bis 2.1 m stark kontrahiert und rötlich-gelb verfärbt sind. Das Ileum ist in seiner ganzen Aus-

dehnung gleichmäßig verdickt, besitzt eine hellverfärbte sehr rigide Wandung. Die genannten Abschnitte heben sich deutlich von den normalen hellgraublauen Darmpartien ab, sowohl durch die Farbe und Konsistenz, als auch durch den zottigen, blutgefäßreichen Gekrösansatz. Nur in den normalen Abschnitten sind die PEYER'schen Plaques sichtbar. An den aufgeschnittenen Därmen imponiert die teilweise sehr starke Faltenbildung: Längs- und Querfaltenkämme von einer Breite von 4—5 mm. Die ganze Schleimhaut ist mit einem bräunlichen, schlickerigen Chymus bedeckt. Die Hyperämie der Kämme, die an einigen Orten sich vorfindet, ist fleckig und bei Lupenbetrachtung als prall gefüllte, fein verästelte Kapillaren zu erkennen. Nirgends sieht man Knoten oder Geschwüre; nur im Grunde der Falten leicht borkige Zottenbildung. Ileokoekalklappe normal; Blinddarm weist nur am Grunde leicht verdickte schwarzpigmentierte Schleimhautpartien auf. Das Kolon ist vollkommen normal, enthält einen dunkelgrüngelben stark stinkenden Kotbrei. Der Mastdarm ist beim Übergang in die flaschenförmige Erweiterung in seiner Wandung stark verdickt. Die Falten sind pigmentiert und haben vorwiegend Längsrichtung. Das periproktale Bindegewebe ist ziemlich feucht; an zwei Stellen der Rektalschleimhaut finden sich Schleimhautdefekte, die mit braunen Blutschörfchen bedeckt sind (Stellen wo Untersuchungsmaterial abgekratzt wurde).

Leber 5.100 kg, Serosa glatt und glänzend. Portaldrüsen klein.

Lungen überall lufthaltig; Pleura glatt, an der rechten Lungenspitze etwas matt, das Gewebe aber gut kollabiert.

In den Lymphdrüsen können nirgends makroskopisch tuberkulöse Veränderungen nachgewiesen werden.

Die Mesenterialdrüsen sind leicht angeschwollen, auf dem Durchschnitt etwas feucht. Aus den pigmentierten Randpartien springen die gelblichen Zentralabschnitte scharf hervor.

Im linken Uterushorn findet sich ein weiblicher ca. $7^1/_2$ Monate alter Fötus. Am linken Ovarium ein großer gelber Körper, das rechte Ovarium stark bindegewebig durchwuchert.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Diffuse Darmhypertrophie, des Jejunum, des Ileum und des Endabschnittes des Rektums; Lymphadenitis der Gekrösdrüsen. Trächtigkeit im 7. Monat.

Mikroskopische Untersuchung: Nur in den Strichpräparaten aus den verdickten Darmwandungen und der Mesenterialdrüsen findet man sehr viele in Klumpen liegende säurefeste Bazillen. Die GRAM'sche Färbung ergibt noch Kokken und lange Stäbchen im Darmschleim.

Histologischer Befund: Dicke der Mukosa 1.6 mm. Faltenkammhöhe 220 mm. Zottenhöhe im Ileum 320 μ, diejenige des Jejunums 350 μ. Zotten keulenartig, sehr oft an der Basis und der Spitze verschmolzen. Der Lymphzentralkanal der Zotte sehr weit, stellenweise jedoch leicht vergrößerte Endothelzellen mit bläschenförmigen Kernen aufweisend. Das ganze Gewebe der Zotten und der Tunica propria besteht aus einem Bindegewebsgerüst, vereinzelten Muskelfasern und Blutkapillaren, in welchen sich sehr zahlreich eingelagerte polymorphkernige Leukozyten und in sehr weiten Abständen von einander eigentliche LANGHANS'sche Riesenzellen mit wandständigen Kernen vorfinden. Die Größenverhältnisse dieser Riesenzellen sind folgende: Flächendurchmesser der leicht vakuolisierten, stark tingierbaren Protoplasmaplatte 40—50 μ. Größe der Kerne durchschnittlich 6—7 μ, mit sehr schönen Kernkörperchen. An gewissen Stellen sind die eben beschriebenen Riesenzellen in Gruppen zu 4 und



zu 5 zusammengelagert, wobei dann diese Nester von großkernigen polygonalen Zellen begrenzt sind; sonst fehlen aber diese Epitheloidzellen sowohl im Ileum als auch im Jejunum. Die LIEBERKÜHN'schen Drüsen haben ihre normale Lage, sind leicht geschlängelt und nirgends durch ein Entzündungsgewebe verdrängt. Das sezernierende Epithel ist sehr oft von Leukozyten durchsetzt, hierbei spielen in der Nähe der Muscularis mucosa eosinophile Zellen eine große Rolle. Die Muscularis mucosae durchzieht in VAN GIESON Präparaten als schöner 25 μ breiter Streifen das Gesichtsfeld. Die Submucosa weist mit Ausnahme von stark dilatierten Blutgefäßen und Lymphgefäßen keine Veränderungen auf.

Im Ileum sind die Lymphfollikel leicht vergrößert; eine kleinzellige Infiltration dehnt sich in das perifollikuläre Gewebe aus. Es scheint hier die Muscularis mucosae die Grenzschicht zwischen kranken und gesunden Geweben zu sein, denn wie schon erwähnt, sind sowohl Submucosa sowie die Muskelhaut und die Serosa intakt.

Im Endabschnitt des Rektums bieten die Mucosa, die Submucosa wie die Muscularis im allgemeinen normale Strukturverhältnisse dar; nur ganz vereinzelt begegnet man herdweisen Leukozyten-Ansammlungen, in denen solitä hervorstechend ein oder zwei Riesenzellen liegen. Auffällig ist das Verhalten der Blutgefäße. Sie sind strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt, die Kapillaren sind stark bis unter die teilweise defekte Epithelschicht erweitert und in ihrer Umgebung mit einem teilweise in Zellen eingeschlossenen braunen Pigment, welches mit NH_4S deutlich Eisenreaktion gibt. Die Drüsen sind normal.

An den Mesenterialdrüsen begegnet man in den Lymphsinus der Kapsel einigen Epitheloidzellen, die jeweils ein oder zwei Riesenzellen einschließen.

Bei der Färbung mit Ziel-Neelsen oder mit Kühne-Weigert findet man entsprechend den oben beschriebenen Verhältnissen in Übersichtspräparaten große rote bzw. blaue Klumpen, die der Lagerung der Riesenzellen entsprechen. Die Lagerung der Bazillen ist in diesen Zellen eine auffallend strahlige, wobei merkwürdigerweise bei der GRAM'schen Färbung die zentral und locker gelagerten Bazillen mehr körnigeren Bau aufweisen als die benachbarten bakteriellen Elemente.

Fall 2.

Vierjährige Simmenthaler Kuh, Falbblösch, soll schon seit ca. 1½ Jahren an Durchfall leiden. Eingeleitete Behandlung mit Kreolinpillen brachte jeweils für ca. acht Tage Besserung. Zunehmende Kachexie veranlaßte den Besitzer, das Tier zur Schlachtbank zu verkaufen. Durch gütige Vermittlung eines Kollegen hatte ich Gelegenheit, das Tier noch lebend zu untersuchen, mit Tuberkulin zu impfen und eine peinlich genaue Sektion vorzunehmen.

Status: (M.-Buchsee, 10. März 1907). Allgemeinbefinden leicht getrübt, Rektaltemperatur 39,20; 86 Pulse und 26 Atemzüge in der Minute. Das Tier ist hochgradig abgemagert, die Fettpolster sind überall geschwunden. Am ganzen Körper prominieren die Skelettknochen sehr stark. Die Haut ist überaus trocken, derb, fest anliegend und knackt laut beim Abheben von den Rippen. Haare glatt anliegend, glanzlos.

Der Gang ist kraftlos, schwankend. Die Muskulatur ist atrophisch. Bug- und Kniefaltendrüsen sind kleinfingerdick ohne fühlbare Verhärtungen. Der

Blick ist müde und matt, die Augen sind in die Höhlen zurückgesunken, die beiden Lider sind ödematös geschwollen.

Es besteht hochgradige Anämie. Alle sichtbaren Schleimhäute sind beinahe weiß; an der Conjunctiva sclerae leicht gelbliche Verfärbung. Mit dem Hämoglobinometer von Gower-Sahli werden nur noch 26 Proz. Hämoglobin festgestellt. — Blutproben — Eosinophile Zellen 7 Proz.

Die Herztöne sind kräftig und rhythmisch mit leicht metallischem Beiklang. Lungen vollkommen normal.

Die Freßlust ist schlecht, deutliche Lecksucht. Flotzmaul wenig betaut, zeitweiliges Zähneknirschen. Es werden 30–40 Kieferbewegungen pro bolo ausgeführt. Bauchdecken verengt, gespannt, dabei nicht druckempfindlich. Die obern Flanken stark eingefallen, Pansen mäßig gefüllt, sein Inhalt ist derb elastisch. Pansenperistaltik ist rege, allein die einzelnen Kontraktionen sind unvollständig. Darmperistaltik laut, wässerig und anhaltend. Der häufig und in kleinen Mengen abgesetzte Kot ist von wässeriger Konsistenz, intensiv stinkend und mit vielen kleinen Gasblasen durchsetzt, gut verdaut.

Harn klar, stark sauer, sehr viel Phosphate enthaltend. Spezifisches Gewicht 1024. Euter sehr klein und schlaff. Milchsekretion versiegt.

Rektalschleimhaut sehr ödematös geschwollen, sammetartig anzufühlen. Es werden mit dem Fingernagel kleine Schleimhautfetzchen abgekratzt. Mikroskopische Untersuchung derselben ergab: massenhaft kurze dicke säurefeste Stäbchen in typischen Haufen angeordnet.

Diagnose: Kachexie und Anämie infolge chronisch hypertrophischem Darmkatarrh.

Die am 10. März 1907 abends 6 h vorgenommene Impfung mit Tuberkulin ergab laut nachfolgender Tabelle ein **negatives Resultat.**

Die Rektaltemperatur z. Z. der Impfung betrug	39.0°
am 11. März 1907 morgens 4 h	38.5°
„ „ „ „ „ 6 h	38.5°
„ „ „ „ „ 8 h	38.9°
„ „ „ „ „ 10 h	38 5°
„ „ „ „ „ 12 h	38.2°
„ „ „ „ mittags 2 h	38.3°
„ „ „ „ „ 4 h	38.2°
„ „ „ „ „ $5^1/_2$ h	38.4°

Die gleichen Tages vorgenommene Sektion bestätigte die Diagnose in selten schöner Weise.

Sektionsbefund: 15. März 1907 abends $5^1/_2$ h.

In der Bauchhöhle ca. $1^1/_2$ Liter einer klaren Flüssigkeit. Keine Formbestandteile darin vorhanden.

Das Jejunum ist in einer Ausdehnung von 12.20 m stark verdickt, bläuliche Partien unterbrechen diese gelbrötlich gefärbten, kontrahierten Darmabschnitte. Der Gekrösansatz ist leicht ödematös, die Kapillaren stark injiziert, Die PEYER'schen Plaques sind im Ileum stark geschwollen. Beim Öffnen findet man keinen Inhalt, nur ein gelblich-grauer Chymusschleim liegt auf den sehr hohen, astrachanpelzartig, aufgeworfenen Schleimhautfalten. Die Falten sind sammetartig, klebrig anzufühlen, leicht pigmentiert und tragen auf der Kuppe quadratische Kapillarektasien. Die Wanddicke der Ileumpartien ist um das 20fache vergrößert, dort ist auch die Faltenbildung eine grobe und wulstartige und die Farbe der Schleimhaut eine bräunlichrote. Zwischen den Falten liegt

eine zähe, adhärente Schleimmasse. Nirgends findet man Defekte oder Geschwüre. Die Faltenoberfläche ist ganz glatt.

Die Blinddarmschleimhaut ist ebenfalls geschwollen, doch sind die Verdickungen nicht so auffällig. Der Inhalt besteht aus viel gelblichgrünen Futtermassen. Grimmdärme sehr weit, auch leichte Verdickung der Darmwandung mit starker Längsfaltenbildung. Die Schleimhaut trägt an einzelnen Stellen dunkelgraue Pigmentflecken und -streifen. Die Lymphgefäße des Peritonealüberzuges sind sehr deutlich sichtbar. Im Mastdarm wenig Kot, starke Längsfalten mit grauen Faltenkuppen.

Die Mesenterialdrüsen sind sehr stark geschwollen und bilden ca. 5—10 cm dicke wurstartige Erhebungen in dem fettarmen Gekröse. Auf dem Durchschnitt sind sie sehr weich, saftreich und stark pigmentiert. Die Markstränge sehr stark imhibiert. In keiner Drüse sind Verkäsungsherde nachweisbar.

Der Labmageninhalt leicht körnig. Die Fundusschleimhaut stark gequollen, einige Falten stark ödematös, keine Parasiten, blaurote Verfärbung, stellenweise nur mit der Lupe sichtbare Erosionen. Pylorusspartie trägt starke Kapillarfüllungen.

Die übrigen Mägen klein und normal.

An der Milzkapsel sitzen zottige Vegetationen Milzpulpa sonst normal.

Das Duodenum nur an zwei Stellen in einer Ausdehnung von 80 cm spindelartig verdickt, Schleimhaut trägt nur kleine Falten, die sich in der Quer- und Längsrichtung verteilen. Die Falten sind leicht hyperämisch. Der Inhalt ist gallig-gelblich und von schleimiger Konsistenz.

An der Leber sind leichte zottige Vegetationen wahrnehmbar. Nirgends tuberkulöse Drüsenveränderungen.

Die Pleurasäcke sind leer; die Pleura glatt. Die Mediastinaldrüsen klein, ohne Verkäsungsherde. In Lymphdrüsen und -organen ist mikroskopisch nirgends Tuberkulose zu konstatieren.

Das Blut ist auffallend blaß und dünnflüssig. Knochenmark sehr flüssig und gelatinös.

Das Fleisch ist mager, blaß und sehr feucht.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Labmagenödem; diffuser hypertrophischer Dünn-, Dick- und Mastdarmkatarrh. Lymphadenitis der Gekrösdrüsen.

Überreste einer chronischen Peritonitis: Anämie.

Mikroskopischer Befund: In den Ausstrichpräparaten von Dünn- und Mastdarminhalt, sowie in den Schleimhautabstrichen massenhaft säurefeste, kurze, dicke Bakterien, die vereinzelt, in klumpen- und in stagettenhaagähnlicher Anordnung in und um die großen Epithelzellen liegen.

Histologischer Befund: Überaus interessanter Fall. Schnitte durch die Labmagenschleimhaut: Das Epithel ist nur noch vereinzelt erhalten. (Zu späte Fixation.) Das Bindegewebegerüst ist stark gelockert, große Hohlräume durchziehen die ganze Tunica propria. Stellenweise findet man am Grunde der Magendrüsen kleine Rundzellen-Nester. In den Drüsen fällt das geringe Vorkommen von Belegzellen auf. Die Submucosa enthält sehr weite Lymphspalten. Die Blutgefäße sind sehr weit und prall mit Erythrozyten angefüllt.

Schnitte durch das Jejunum: Die Mucosa hat eine Dicke von 1.5 mm; die Submucosa eine solche von 4—5 mm, die Muskelschicht ist 1.01 mm dick. Die Mucosa ist der kolossal verbreiteten Submucosa scheinbar als feiner,



schmaler Streifen aufgelagert. Gegen das Lumen fehlen die Zotten ganz, nur noch vereinzelte fransenartig zerklüftete Vorsprünge, ohne Epithelbelag, stoßen aus der gleichmäßig geraden Schleimhautoberfläche. Das Gewebe dieses Schleimhautstreifens besteht in seinem Oberflächenteil aus einem retikulären, bindegewebreichen Faserwerk, in welches sehr viel polymorphkernige Leukozyten und Lymphozyten eingelagert sind. Der untere Teil, im besondern das interglanduläre Gewebe besteht aus gleichmäßig verteilten polygonalen Zellen mit breitem Protoplasma und großen unregelmäßigen Kernen. Das gleiche Granulationsgewebe hat die Überreste der Lieberkühn'schen Drüsen in einer Ausdehnung von ca. 270 μ von der Muskularis mukosa gegen das Darmlumen gedrängt, so daß in Präparaten nach Van Gieson gefärbt zwischen den Endschläuchen der Lieberkühn'schen Krypten und die Muscularis mucosae eine gleichmäßige gelbbräunliche Schicht das Gesichtsfeld durchzieht.

Die Lieberkühn'schen Drüsen sind nur noch stellenweise erhalten, sie liegen dann weit, 100 – 250 μ, auseinander und stellen nur noch die Endschläuche dar. Die Dicke der Schläuche, die sehr gerade verlaufen, beträgt 55—94 μ, die Länge 0.8 mm. Sie sind zylinderisch. stellenweise leicht ausgebuchtet; das sezernierende Zylinderepithel ist oft becherartig, die Höhe der Zylinderzellen beträgt 10—20 μ. Die Wandungen des Epithels durchwandernd oder im Lumen eingelagert findet man manchmal Haufen von Rundzellen. Es spielen dabei acidophile Zellen, die sowohl in Eosin- als auch in Orangepräparaten scharf hervortreten, eine große Rolle.

Abweichend von diesen Befunden im Jejunum, findet man vereinzelt in einer Serie von Präparaten aus dem Ileum und Duodenum wohlerhaltene, mit einem ganz intakten Zylinderepithel versehene Zotten. Die Zotten sind dabei fingerförmig ohne starke Endverdickung. Der Lymphzentralkanal ist sehr weit, oft mit stark koagulierten Chylusüberresten durchsetzt, mit Rundzellen angefüllt. Die Epithelzellen sind oft becherartig. Dem Zentralkanal angelagert findet man dann beidseitig große Epitheloidzellen.

Die Lieberkühn'schen Drüsen sind auch hier, wie oben erwähnt, durch das großzellige Granulationsgewebe voneinander und zugleich von der Muscularis mucosae getrennt. Der Verlauf ist ein deutlich geschlängelter. Auffällig ist die starke Schleimabsonderung, wobei einige Drüsenschläuche zu Schleimzysten umgewandelt sind. An diesen Stellen repräsentieren sich die Kapillaren als prall gefüllte Hohlräume. Die Umgebung der Liebekühn'schen Drüsen ist auch hier reich an eosinophilen Zellen.

Die Submucosa des Duodenum, des Jejunum und des Ileum wird gleichmäßig durch ein sarkomartiges Epitheloidzellengewebe gebildet.

In einzelnen Darmpartien erreicht dieses infektiöse Granulationsgewebe eine mächtige Ausdehnung. In Präparaten, die mit den üblichen Farbstoffen gefärbt sind, sticht diese Gewebschicht durch ihre hellere Farbe neben der dunkeln (Leukozytenreichtum) Mucosa deutlich hervor. Die polygonalen Zellen besitzen einen breiten vakuolenartigen, stellenweise auch körnig zerfallenen, 8 – 10 μ breiten Protaplasmasaum. Die großen bläschenförmigen, oft auch ovalen chromatinarmen Kerne sind zentral oder polständig; ihre Größe wechselt zwischen 6--12 μ. Diese konstituierenden Zellen werden daneben von feinen Bindegewebsfasern und kleinen Rundzellen durchsetzt. Die Lymphozyten liegen in der Submucosa, immer in Nestern von 5 – 25 μ Durchmesser. Dabei beobachtet man vereinzelt zwiebelschalenartige Schichtung der Epitheloidzellen (oft den Karzinomperlen sehr ähnlich); das Protoplasma dieser Rundzellen ist



saumartig, die Kerne unregelmäßig gestaltet und chromatinreich. Die Blutgefäße der Submucosa sind eng; ausnahmsweise findet man etwas erweiterte Lymphgefäße.

Die platten, polygonalen Zellen wandern da oft in das Lymphgefäßsystem ein und verbreiten sich längs desselben.

Die Muscularis mucosae scheint wenig verändert zu sein, sie zieht sich als markanter Streifen durch das Granulom.

Schnitte durch das Duodenum zeigen, daß die großen Zellen in die Submukosa hineinwuchern, denn die Submukosa bildet dort noch eine 600 μ breite bindegewebige Schicht, von welcher baumartig verzweigte Bindegewebszüge zwischen Epitheloidzellen und Rundzellennester sich einschieben. Die Blut- und Lymphgefäße repräsentieren sich hier als blasige Hohlräume. Über diese Schicht hinaus schreitet die Hyperplasie nicht, denn die Muscularis ist nur stellenweise verändert.

Ein Lymphozytenwall verhindert nämlich nicht, daß vereinzelte Epitheloidzellen entlang der Lymphbahnen, begleitet von jungen Bindegewebszellen, in das intermuskuläre Bindegewebe, ja sogar in das Serosagewebe vordringen.

Die Serosa zeigt neben intaktem Epithel eine Wucherung der fixen Bindegewebselemente, die als große, protoplasmareiche Zellen mit großem, ovalem Kern erkenntlich sind. Dieses lockere Gewebe ist von prall gefüllten Blutgefäßen stark durchsetzt.

Schnitte durch die Blinddarm- und Colonwandungen zeigen ähnliche Verhältnisse, die jedoch an Mächtigkeit der Granulombildung weit zurückstehen.

Je mehr man den Endabschnitten des Darmkanals sich nähert, umso reicher sind hier die Riesenzellenbildungen. Blutgefäßerweiterungen, Blutaustritte und konsekutive Erscheinungen.

In den Schnitten durch die Mesenterialdrüsen findet man besonders die Rindensinus, aber auch in den Zentralsinus große Haufen von bekannten Epitheloidzellen. Die Ausdehnung der Einlagerungen erreicht auf einzelnen Stellen 1.5 mm. Kleinere, mehr zerstreute Nester und Krüppchen von Epitheloidzellen findet man im Parenchym der Markstränge. In einzelnen Lymphdrüsen sind alle Gewebsabschnitte in großen Bezirken oder vereinzelt mit polygonalen Zellen durchsetzt.

Bei der Färbung mit Ziel-Neelsen, Gram und Giemsa findet man alle diese Epitheloidzellen bald in großen Haufen, die dann zu Klumpen geballt sind, bald in geringer Anzahl und dann vereinzelt vollgepfropft von kleinen säurefesten Bazillen. Diese Bazillen färben sich bei sorgfältiger Differenzierung in der Mucosa und in den Mesenterialdrüsen bedeutend stärker und scheinen bedeutend mehr säure- und alkoholresistent zu sein als diejenigen Elemente der Submucosa, die oft bei Apochromatvergrößerung körnigen, scholligen Zerfall zeigen. Oft liegen dann um Epitheloidzellen, die solche Bazillen enthalten, vereinzelte Stäbchen, die in ihrer Größe Ähnlichkeit mit Tuberkelbazillen besitzen. Es scheint, daß wir es hier mit Degenerationsformen und vollvirulenten Bazillen zu tun haben. Oft sind die Bazillen mehr peripher strahlig in der Protoplasmaplatte gelagert, der Innenraum enthält nur vereinzelt Stäbchen. In den Rundzellen, den Epithelien, den Kernen können nie Bazillen nachgewiesen werden, ebenso in vielen Epitheloidzellen der Submucosa.



Fall 3.

Die klinischen Angaben, sowie die Resultate der Tuberkulinprüfung stammen aus: Hess, E., Über den Wert des Tuberkulins in der Rindviehpraxis.[1])

Kuh, 10 Jahre alt, in schlechtem Ernährungszustand, ca. 250 kg schwer, unträchtig. Anatomie-Kuh.

Die früher vortreffliche, aber während der letzten Monate stetig abmagernde Milchkuh leidet leidet seit wenigen Wochen an einem ziemlich starken, jeder Behandlung trotzendem Darmkatarrh.

Unsere Untersuchung am 13. Januar 1895 ergab: Temperatur 38.7° C, Pulse 60, Atemzüge 12 p. M. Das muntere Tier zeigt einen schwankenden Gang, zurückgesunkene Augen, glanzlose, struppige Haare, wenig elastische, aber noch leicht abhebbare Haut. Im Kehlgang ein armdickes, kaltes Ödem, unter welchem gänseeigroße Kehlgangslymphdrüsen zu fühlen sind, Kniefaltendrüsen kleinfingerdick, Respirationsapparat normal, wenig betautes Flotzmaul, zeitweiliges Zähneknirschen, wenig Freßlust, deutliche Lecksucht, 30—40 Kieferbewegungen pro bolo, Bauch aufgeschürzt, die oberen Flanken stark eingefallen. Bauchdecken verengt, gespannt und etwas empfindlich. Pansen mäßig angefüllt. Sein Inhalt weich, elastisch, Pansenperistaltik rege, allein die einzelnen Kontraktionen sind unvollständig. Darmperistaltik normal. Der sehr häufig und in kleinen Mengen abgesetzte Kot ist von wässeriger Konsistenz, intensiv faulig stinkend. Euter klein, Drüsengewebe normal. Milchsekretion versiegt.

Die Beckenportion des Mastdarmes auffällig weit und erschlafft, ihre Mucosa sammtartig geschwellt.

Diagnose: Catarrhus intestinalis chronicus sehr wahrscheinlich tuberkulöser Natur.

Die gleichen Tages vorgenommene Impfung mit Tuberkulin hatte laut nachfolgender Tabelle (siehe S. 42 und 43, Tabelle Nr. 38) ein **negatives Resultat**:

Zur Zeit der Impfung am 13. Januar 1895 abends 5 h betrug die Temperatur 38.5°

„ 16.	„	morgens	6 h	37.8°
„ „	„	„	7 h	37.9°
„ „	„	„	8 h	38.0°
„ „	„	„	9 h	37.4°
„ „	„	„	10 h	37.7°
„ „	„	„	11 h	38.3°
„ „	„	mittags	12 h	38.5°
„ „	„	„	1 h	38.5°
„ „	„	„	2 h	38.8°
„ „	„	„	3 h	38.9°
„ „	„	„	4 h	39.1°
„ „	„	„	5 h	39.2°
„ „	„	„	6 h	38.6°
„ „	„	„	7 h	38.1°.

[1]) Bericht über den VI. internationalen tierärztlichen Kongreß in Bern 1895, Separatabdruck No. 43, pag. 15 u. 38.



Die Sektion am 21. Januar 1895 ergab (8 Tage nach der Impfung):

Magerer Kadaver. Auf der Schleimhaut am Pylorus einige dünne Brandschorfe. Im Darme eine gleichmäßige Pigmentierung und Schwellung der Schleimhaut auf ca. 2 mm. Mesenterialdrüsen nicht geschwollen, aber pigmentiert. Alle anderen Organe normal.

Die mikroskopische Untersuchung der Darmschleimhaut führte zu folgendem Resultat:

Abnahme der Zahl der Drüsen und ihrer Länge, sowie geringe Höhe des Epithels, somit Atrophie der Schleimhaut. Über und namentlich unter der Muscularis mucosae Neubildung eines Gewebes mit viel epithelioiden Zellen, in denen zahlreiche Tuberkelbazillen vorkommen. (Färbung nach Gram und mit Karbolfuchsin und nachheriger Entfärbung mit Schwefelsäure ergibt positive Resultate.)

Außerdem kommen im Gewebe eine große Anzahl nach Gram nicht färbbare Bazillen vor.

Anatomische Diagnose: Enteritis tuberculosa.

Neue Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh.

Aus noch vorhandenen Präparaten des Veterinärpathologischen Institutes konnte ich ergänzungsweise folgendes feststellen:

Histologischer Befund: Höhe der Mucosa 700 μ, Muscularis mucosae, 26 μ, Submucosa 700. Die säurefesten Bakterien finden sich hauptsächlich in epitheloiden Zellen und sind in Gram-Präparaten noch sehr gut als kurze dicke Stäbchen erkennbar. Auffällig ist hier, wie schon anderswo erwähnt, die Verteilung der Epitheloidzellen zwischen den Endschläuchen der Lieberkühnschen Drüsen und der Muscularis mucosae, wo sie eine Schicht von wechselnder Dicke (300—350 μ) bilden, die dann durch Ausläufer, welche das periglanduläre Bindegewebe durchziehen, mit den Nestern in den Zottenbasen in Verbindung stehen.

Fall 4.

Fünfjährige, unträchtige Simmenthaler Kuh, hellfalb, die laut Aussage des Besitzers schon seit mehreren Monaten an chronischem Durchfall litt. Das Tier wurde mit Acid. hydrochloric. behandelt, doch hat der Durchfall eher noch zugenommen und die Kuh ist bedeutend im Ernährungszustand zurückgegangen.

Status: 21. Januar 1908.

Stark abgemagertes Tier, ohne getrübtes Allgemeinbefinden, mattem müdem Gang; Rektaltemperatur 39.1°. 68—72 und 24—28 Atemzüge pro Minute. Ganz leicht schwankend. Sichtbare Schleimhäute blaß, bis bläulich-zyanotisch. Haare trocken, glanzlos, struppig. Haut derb, knackend beim Abheben. Lymphdrüsen mäßig vergrößert.

Herzaufregung ist stark, leichte Arhythmie. Herztöne rein, gut trennbar.

Auf beiden Lungenhälften vermehrtes Vesikuläratmen, in der untern rechten Perkussionszone leichte Schmerzhaftigkeit. Vereinzelt wird spontaner Husten wahrgenommen.

Freßlust sehr wechselnd, z. Z. ziemlich gut. Rumination ausgiebig.

Flotzmaul mäßig betaut, Flanken eingefallen. Pansenperistaltik lebhaft, 2 Bewegungen in 1 Minute, Inhalt elastisch. Darmgeräusche stark wässerig, aber spärlich. Exkremente stark dünnbreiig, braun, stinkend, mit vielen Gasblasen durchsetzt.

Mastdarmschleimhaut leicht angeschwollen, ödematös, sammetartig, Beckenabschnitt weit.

Leichtes Drängen nach dem Touchieren.

Milchmenge eine Kaffeetasse. Euter schlaff und klein.

Diagnose: Chronischer, hypertrophischer Darmkatarrh; Lungentuberkulose in der rechten Spitze.

Die am 22. Januar vorgenommene Tuberkulinimpfung (0.5 g) hatte laut nachfolgender Tabelle ein negatives Resultat:

Temperatur	am	20.	Januar	abends	10 h	38.7°	Impfung
"	"	21.	"	morgens	½1 h	38.8°	"
"	"	"	"	"	4 h	39.0°	"
"	"	"	"	"	6 h	39.0°	"
"	"	"	"	"	8 h	39.9°	"
"	"	"	"	mittags	12 h	39.2°	"
"	"	"	"	"	2 h	39.3°	"
"	"	"	"	"	4 h	39.1°	"
"	"	"	"	"	6 h	39.0°	"

Sektionsbefund: Kollege Dr. W. in N.; 22. Januar 1908.

Das Tier erwies sich beim Ausbluten als stark anämisch. Herz außerordentlich schlaff, aber ohne makroskopisch nachweisbare Veränderungen. Im Herzbeutel ein beträchtlicher seröser Erguß. Lungen groß, emphysematös mit einigen zerstreuten, haselnuß- bis baumnußgroßen tuberkulösen Infiltrationen. Bronchialdrüsen von normaler Größe; in einer derselben fand ich einen linsengroßen, käsigen Herd. Leber und Milz normal.

Labmagenschleimhautfalten zum Teil ziemlich stark ödematös, schlotterig, allgemeine, starke Hyperämie der Mucosa dieser Abteilung.

Das Bindegewebe des Mittelfellraumes und die Umgebung der Nieren ödematös.

Der ganze Dünndarm in seinen Endabschnitten bis zur Ileocoecalklappe gleichmäßig gelblich verfärbt, schlaff, auf dem Durchschnitt mit ziemlich hohen Quer- und Längsfalten versehen. Die Wandung verdickt, weißlich. Auf den Falten einige hyperämische Stellen. Die erkrankten Darmabschnitte sind meistenteils leer, nur ein schlickriger, zäher Schleim heftet fest auf der Mucosa. Die Serosa etwas verdickt ödematös, Blinddarm und Kolon normal, im Rektum in der Endpartie einige pigmentierte Falten, doch sind dieselben nicht wesentlich verdickt.

Mesenterialdrüsen groß, leicht durchfeuchtet. Die Körperdrüsen sonst frei von Tuberkulose.

Die Lunge zeigte folgende Veränderungen: nur noch an den Rändern lufthaltig. Das Gewebe an diesen Stellen komprimierbar, Pleura über den erkrankten Stellen milchig, Lungenläppchen noch erkenntlich, gruppenweise eine kompakte, trockene, chromgelbe, beim Anschneiden knirschende Masse bildend.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Labmagenödem, hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum und des Ileum; Lymphadenitis der Gekrösedrüsen. Käsige Lobulärtuberkulose, Tuberkulose der Bronchialdrüsen.

Mikroskopischer Befund: In den Schleimausstrichen des Darmes und den Abklatschpräparaten der Mesenterialdrüsen sehr viele säureresistente Stäbchen neben andern Bakterien.

In dem Käse der Lungenlappen nur vereinzelte lange, feine Tuberkelbazillen, die meistenteils körnigen Zerfall zeigen. (Involutionsformen.)

Histologischer Befund: Dicke der Mukosa 1,6 mm; Faltenkammhöhe 3.5—4.0 mm; Submucosa 180—200 μ dick. Zotten zacken- und fransenartig, stellenweise ohne Epithelbesatz, da das Material in schlechterem Zustand fixiert wurde.

Lymphzentralkanal eng, geschlossen, in seiner Umgebung in den Zottenspitzen ganz kleine Nester, 40—90 μ breit, bestehend aus einigen Riesenzellen, die beidseitig von Epitheloidzellen begrenzt werden, zwischen dieses Gewebe drängt sich Bindegewebe und Muskelfasern. Das interglanduläre Gewebe ist reich an Leukozyten, nur vereinzelt findet man eosinophile Zellen.

Die Lieberkühn'schen Drüsen scheinen intakt zu sein, ihr Verlauf ist ein geschlängelter; das sezernierende Epithel ist vollkommen erhalten und ziemlich arm an Becherzellen.

Die Muscularis mucosae lagert auf der dünnen Submucosaschicht und zeigt keine Strukturveränderungen.

Die Blutgefäße und Lymphspalten der Submucosa sind erweitert, sonst aber erscheint dieselbe vollkommen normal. Vereinzelt sind die Lymphfollikel leicht vergrößert, indem ihre Elemente mehrere Drüsenlagen auseinander drängen. Muscularis und Serosa sind normal.

In den Mesenterialdrüsen sind die Lymphsinus der Rindenknoten mit Epitheloidzellen durchwuchert; Riesenzellen fehlen.

Bei der Bazillenfärbung findet man die Epitheloid-, hier aber vornehmlich die genannten Riesenzellen der Darmzotten mit kleinen, dicken, säurefesten Bazillen vollgepfropft. Außerhalb der Zellen liegende Bazillen sind überaus selten, alle sind in das Zellprotoplasma gedrängt.

Fall 5.

Journal des veterinär-pathologischen Institutes in Bern.

Sektionsbefund: 26. Dezember 1906.

Eingeweide einer 6jährigen Kuh mit fraglicher Tuberkulinreaktion, die schon seit langer Zeit an unheilbarem Durchfall litt und notgeschlachtet wurde. Bei der Sektion nur Veränderungen im Darme.

Labmagen kontrahiert, wenig Inhalt, einige Falten ödematös geschwollen, keine Parasiten. Im Dünndarm zwei Abschnitte, jeder etwa 3 Meter lang, deren Wand deutlich verdickt und etwas starr ist. Auf der Schleimhaut einige kleine hyperämische Bezirke. Andere Abschnitte des Darmes schlaff, von normaler Wandstärke; die Schleimhaut aber auffallend glatt, glänzend, wie ödematös. Dünndarm leer, im Blinddarm wenig flüssiger Inhalt. Schleimhaut stellenweise pigmentiert, in derselben eine mäßige Zahl, etwa 12, rundliche Knoten von schwarzer Farbe und harter Konsistenz. Im Mastdarm wenig Inhalt, etwas Pigmentierung. Mesenterialdrüsen vergrößert.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Labmagenödem, hypertrophischer Darmkatarrh des Ileum und des Rektum, beginnende Hypertrophie im Coecum. Lymphadenitis der Gekrösedrüsen.

Histologischer Befund: In Zupfpräparaten wenig bemerkenswertes; nur im Rektum ziemliche Schleimpfröpfe an Becherzellen, im Inhalt keine säurefesten Bakterien nachweisbar. Desgleichen fehlten sie in der Magenwand.

In den verdickten Abschnitten des Dünndarmes sehr viel Bazillen, zu Ballen vereinigt, in den dünneren Abschnitten in geringerer Qualität, in der Schleimhaut des Mastdarmes vereinzelt. Strichpräparate aus Lymphdrüsen zeigen viele säurefeste Stäbchen.

Fall 6.

Sechsjährige Simmenthaler Kuh, leidet seit Anfang Oktober an hartnäckiger Indigestion. Behandlung mit Laxantien hatte keinen direkten Erfolg. Abortierte im Monat Mai. Unträchtig. Gibt nur noch 1 Liter Milch. Seit 3 Tagen sehr starke Verschlimmerung des Zustandes.

Status: (Den 22. Oktober 1907.) Allgemeinbefinden des Tieres stark getrübt. Rektaltemperatur 38.4° C; 60 Pulse und 16 Atemzüge. Ziemlich starke Abmagerung; Haare glatt anliegend, glanzlos. Gang kraftlos, schwankend; Augen zurückgesunken, unteres Augenlid leicht ödematös; Bug- und Kniefaltendrüsen kleinfingerdick. Hochgradige Anämie, alle Schleimhäute auffallend blaß.

Zirkulations- und Respirationsapparat vollkommen normal.

Freßlust fast gänzlich unterdrückt; Flotzmaul wenig betaut. Rumination gering; obere Flanken stark eingesunken; Bauch aufgezogen, kyphosenähnliche Wölbung des Rückens. Pansen mäßig gefüllt, mangelhafte Peristaltik. Darmperistaltik laut, wässerig und andauernd. Kot dünnflüssig, wässerig im Strahle abgesetzt, intensiv jauchig stinkend und von vielen Gasblasen durchsetzt. Bei Druck in der linken Schaufelknorpelgegend deutliche Schmerzhaftigkeit. Rektalschleimhaut leicht geschwollen und gereizt. Euter klein und schlaff.

Diagnose: Wahrscheinlich Gastritis traumatica, Abszeßbildung, Pyämie.

Wegen ungünstiger Prognose wurde sofortige Schlachtung angeraten.

Die Sektion am 25. Oktober 1907 bestätigte die Diagnose nicht. Es ergab sich dabei entgegen den Symptomen, die auf eine (infolge ihres akuten Verlaufes) Fremdkörpergastritis schließen ließen, folgender Befund:

In der Bauchhöhle 4—5 Liter klares Serum, entlang der Dünndärme sulzige Infiltration des Gekrösansatzes, durchscheinend, schlotterig.

Das Jejunum, vornehmlich das Ileum sehr dickwandig (bis zu 2.5 cm) und weit, leicht zerreißbar, brüchig, geringelt, mit Faltenkämmen; stellenweise hyperämische Flecken. Der Inhalt besteht aus einem erbsmusähnlichen, sehr adhärenten Schleim. Bei Lupenvergrößerung findet man in der Tiefe der Faltenbuchten kleine Substanzverluste, in deren Umgebung die flottierenden Zöttchen noch erkenntlich sind. Die PEYER'schen Plaques geschwollen.

Das Coecum und das Kolon mit sehr viel wässerigem Kotbrei angefüllt. Nirgends Verdickungen der Wand; der hypertrophische Prozeß ist an der Ileokokkalklappe vollkommen abgebrochen.

Die Mesenterialdrüsen sehr groß, sukkulent und lassen in der Mitte sarkomartige Wucherungen der Lymphsinus erkennen.

Die übrigen Eingeweide vollkommen normal. Nirgends die Anzeichen einer Fremdkörpergastritis, noch die abgeblaßten Veränderungen eines solchen Prozesses.

Weder in der Lunge noch in den Körperlymphdrüsen oder in den andern Organen tuberkulöse Veränderungen. Das Fleisch fest und trocken.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum und des Ileum. Lymphadenitis der Gekrösedrüsen.



Mikroskopischer Befund: In Ausstrichpräparaten der Darmschleimhaut und der Gekrösedrüsen können die kleinen, dicken, säurefesten BANG'schen Bazillen in selten schöner Menge, hauptsächlich in Haufen liegend, nachgewiesen werden. Impf- und Kulturversuche.

Histologischer Befund: Schnitte durch das Ileum und das Jejunum ergeben ungefähr die gleichen, bekannten Veränderungen. Dicke der Schleimhaut 3—4.5 mm. Dicke der Mucosa 1 mm. Dicke der Submucosa durchschnittlich 2.5—3.5 mm. Die Zotten sind meistenteils verschwunden, wenn sie vorhanden sind, findet man nur noch geköpfte, keulenförmige Überreste; die einzelnen Zottenreste springen fransenartig ins Innere des Darmes vor. Das Oberflächenepithel fehlt größtenteils und sind nur noch ganz vereinzelt niedere platte Epithelzellen erkenntlich. Schnitte, welche vornehmlich durch die im Sektionsbericht erwähnten Geschwürchen gerichtet sind, zeigen mit Ausnahme einer regern Gewebsabstoßung und Bildung eines 10 μ breiten Leukozytenwalls, keine wesentlichen Abweichungen vom bereits erwähnten histiologischen Bild. Das Stützgewebe der Tunica propria besteht neben sehr reichem retikulären Bindegewebe (Malloryfärbung) aus glatten Muskelfasern, die sich hier merkwürdigerweise von der stark zerklüfteten und stark zerteilten Muscularis mucosae gegen das Darmlumen hin verteilen. In Schnitten durch die Kapillarblutungen findet man die Blutgefäße prall mit Erythrozyten angefüllt. Nesterartig in dieses Gewebe eingelagert, meistenteils unterhalb den LIEBERKÜHN'schen Endschläuchen, umgeben von losgesprengten Muskelfasern der Muscularis mucosae, erkennt man die bekannten platten polygonalen Epitheloidzellen. Nur äußerst selten und dann meistens von einem starken Leukozytenwall umgeben, findet man ähnliche Zellnester zwischen den LIEBERKÜHNschen Drüsen. Die polygonalen Zellen haben ein feinblasiges Protoplasma, sind platt und besitzen einen Durchmesser von 8—12 μ; die Kerne sind bläschenförmig, chromatinarm, und kommen nur einzig oder zu zweien in den Zellen vor. Unter den vereinzelt oder in den Haufen liegenden Leukozyten fällt die sehr große Anzahl von eosinophilen- und Mastzellen auf. Man zählt z. B. in einem Gesichtsfeld (320fache Vergrößerung) 42 eosinophile Körnerzellen. Die LIEBERKÜHN'schen Drüsen sind nur noch als kleine, stark auseinander gedrängte Reste, mit stellenweis zystiger Entartung vorhanden. Oft liegen sie 180 μ voneinander entfernt. Die Lymphgefäße sind sehr weit, besitzen oft einen chylusartigen Inhalt. Zwischen den Endstücken der LIEBERKÜHN'schen Drüsen und der Muscularis mucosae verläuft der oben erwähnte Streifen von Epitheloidzellen in einer Ausdehnung von 150 μ. Die Muscularis mucosae hat eine sehr wechselnde Breite, ist vielfach stark zerfasert, indem sie Ausläufer nach oben und unten sendet.

Die streifenartig der Muscularis mucosae und der Submucosa aufgesetzte Mucosa scheint also atrophisch zu sein.

Die Submucosa gewinnt stellenweise eine außerordentliche Mächtigkeit; die Grundsubstanz besteht (am besten in Mallory-Präparaten) aus einem wabenartig angeordneten, feinfaserigen Bindegewebsnetz. Die Hauptbindegewebszüge erhalten ihren Zuwachs aus einem 150 μ breiten Streifen von submukösem Bindegewebe. Um diese Grundsubstanz sind Epitheloidzellen von gewöhnlicher Größe. Dieses gleichmäßige sarkomartige Gewebe ist nur ganz zerstreut von polynuklären Leukozyten und gut tingierbaren Lymphozyten unterbrochen. Die Muscularis scheint vollkommen normal zu sein. Die Serosa besteht aus einem teilweise lockern, teilweise auch sehr kompakten Binde-

gewebe, in welchem die Blut- und Lymphgefäße stark erweitert und prall gefüllt sind. An diesen Stellen scheinen auch die Blutgefäße des intermuskulären Bindegewebes stark erweitert.

Schnitte durch die Mesenterialdrüsen zeigen Verbreiterungen der Markstränge und der Lymphsinus. Wir finden dort auch Epitheloidzellen.

Bei der spezifischen Färbung nach Ziel-Neelsen, Kühne-Weigert und Zieler (polychromes Methylenblau) erscheinen die Epitheloidzellen der Darmschleimhaut und der Mesenterialdrüsen mehr oder weniger prall mit kurzen, dicken säurefesten Stäbchen angefüllt, so daß sich diese Zellen deutlich als schöne, rote bezw. blaue und dunkelrotviolette Flecken von den benachbarten helleren Elementen abheben. Je näher die polygonalen Zellen der Bindegewebsschicht der Submucosa liegen, desto schlechter färben sich die in ihnen entstehenden Bakterien und um so häufiger findet man Zellen, die keine Einlagerungen aufweisen. In Kühne-Weigert-Präparaten zeigen die Bakterien in den submukösen Zellen leichte körnige Färbbarkeit.

Fall 7.

Fünfjährige Simmenthaler Kuh, hat zweimal gekalbt, unträchtig, zeigte vor zirka 3 Wochen die Erscheinungen eines heftigen Darmkatarrhs. Eingeleitete Behandlung resultatlos; starke Abmagerung, begleitet von Depressionszuständen und leichtem Fieber.

Status: (23. Oktober 1907.)

Schlechter Ernährungszustand. Allgemeinbefinden stark getrübt; 74 Pulse und 22 Atemzüge in der Minute. T.: 39,6°. Haare struppig, abstehend (Weidetier). Gang leicht schwankend. Sichtbare Schleimhäute blaß. Bugdrüsen leicht geschwollen. Schreckhaft.

Freßlust mangelhaft; Flotzmaul leicht betaut; Rumination gering. Obere Flanken eingesunken, Panseninhalt derb und elastisch. Peristaltik verzögert. Darmgeräusche laut, plätschernd und kontinuierlich.

Kot dünnflüssig, blatternd, mit Gasblasen durchsetzt, grünlich-graue Verfärbung, viel Schleimflocken enthaltend, übelriechend.

Rektalschleimhaut ödematös, enthält aber im abgekratzten Mucosamaterial keine säurefesten Bakterien.

Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh (Anfangsstadium).

Prognose: Schlecht, Schlachtung angeraten.

Sektion: Am 24. Oktober 1907.

In der Ausdehnung von $1^1/_2$ m ist das Duodenum starr und verdickt. Die Schleimhaut um das 3—4 fache vergrößert, in gewundene Längs- und Querfalten gelegt. Die Falten, an ihrer Oberfläche glatt, werden von einem dicken, bräunlich-gelben Schleim überdeckt. Unter diesem sehr adhärenten Inhalt findet man die Vertiefungen zwischen den Falten zernagt, borkig.

Die Hauptveränderungen finden sich auch hier im Ileum, während das Jejunum nur stellenweise, meist in Abschnitten von 10—15 cm verdickt und gelblichrot verfärbt ist. Das Kolon und das Coecum sind vollkommen normal.

Die Mesenterialdrüsen sind nicht wesentlich vergrößert; die Peyer'schen Plaques erscheinen vollkommen normal. Alle Organe und Körperlymphdrüsen frei von Tuberkulose. Blut blaß und dünnflüssig.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh des Duodenum, Jejunum und Ileum, leichte Lymphadenitis der Gekrösedrüsen. Anämie.



Mikroskopischer Befund: Im Ausstrich der Darmschleimhaut sehr viel kurze, säurefeste Stäbchen, in denjenigen der Mesenterialdrüsen sehr wenige, meistenteils vereinzelt liegende Bazillen. — Impfversuche. —

Histologischer Befund: Das Material leider ziemlich schlecht konserviert, daher zu feinern Untersuchungen nicht geeignet. Mucosa 2 mm dick, Submucosa 250 μ. Höhe der Faltenkämme durchschnittlich 4,7 mm.

An Stelle der Zotten nur noch fransenartige Überreste ohne Epithelbehleidung. An der Zottenbasis stellenweise Nester von polygonalen Zellen, an andern Orten typische mehrkernige Riesenzellen, begleitet von sehr wenigen Epitheloidzellen. Das interglanduläre Bindegewebe, sowie die genannten Nester stark kleinzellig infiltriert. Größe der Riesenzellen 20—36 μ, im feinkörnigen, manchmal auch leicht vakuolisierten Protoplasma 15—22 Kerne. Die Lieberkühn'schen Drüsen scheinen normal zu sein, in ihrer Umgebung sehr zahlreiche eosinophile Zellen. Die Muscularis mucosae sendet auch hier Ausläufer in die Tunica propria. Sie ist nur an zwei Stellen in der Nähe der Solitärfollikel, die vollkommen normal erscheinen, unterbrochen.

Zwischen das strahlig verlaufende Bindegewebsnetz der Submukosa drängen sich in der Richtung gegen die Muskelhaut strangartige Lymphozyten- und Leukozyten- Gruppen, die ganz vereinzelt Epitheloidzellen und in zwei Präparaten vielkernige Riesenzellen mitführen. Das Vordringen scheint in der Bahn und Richtung der Lymphgefäße zu geschehen. Auffälligerweise ist die Serosa mächtig verdickt, sie bildet Wülste von 650 μ Dicke. Diese Wülste sind jeweils von Lymphgefäßhohlräumen durchzogen und nesterartig mit Kleinzellen infiltriert. Das Epithel ist nur noch stellenweise erhalten; die Blutgefäße sind sehr klein.

Die Mesenterialdrüsen sind zur histologischen Untersuchung nicht geeignet; in einigen Schnitten können vereinzelt Epitheloidzellen beobachtet werden.

Bei der Tuberkelbazillenfärbung erweisen sich die Epitheloidzellen stark mit säurefesten Bakterien angefüllt, während in den Riesenzellen nur vereinzelte, aber überaus charakteristisch gelagerte Stäbchen vorkommen.

Fall 8.

4 Jahre alte Simmenthaler Kuh, seit 6 Monaten unträchtig, vor 6 Monaten (Anfang April) Durchfall, sehr schlechter Ernährungszustand, ca. 300 kg schwer.

Zeigte Anfang April kurz p. partum die Symptome einer chronischen Enteritis, wurde mit Kreolin und Adstringentien behandelt und heilte sehr gut ab. Im Sommer Alpgang bei völliger Gesundheit. Ende September stellte sich ein sehr starkes Rezidiv ein, rasches Versiegen der Milch und starke Abmagerung.

Status: (4. Oktober 1907) Temperatur 38,9° C; Pulse 52; Atemzüge 14 p. M, leichte Depression: schwankender Gang; Augen zurückgesunken. Haare struppig, starke Kräuselung, glanzlos; Haut abhebbar, doch derb elastisch. Alle fühlbaren Lymphdrüsen wenig geschwollen. Atmungsorgane normal.

Freßlust unterdrückt, Rumination veringert, 20—30 Kieferbewegungen pro bolo, Bauchdecken hochgezogen und gespannt. Pansen beinahe leer, Peristaltik träge, Kontraktionen mangelhaft. Darmperistaltik laut, sonst normal. Häufiger Kotabsatz; Kot dünn, wässerig, fauliger Geruch; viele Gasblasen enthaltend, Reaktion schwach alkalisch. Euter klein und schlaff. Milchsekretion bis vor zwei Tagen gering, am Tage der Untersuchung gänzlich versiegt.



Mastdarm weit und schlaff, Mucosa sammtartig geschwollen.

Mikroskopische Untersuchung des Kotes: Einige wenige säurefeste, kurze Stäbchen.

Diagnose: Chronischer hypertrophischer Darmkatarrh.

Behandlung: Dekokt von Rad. Gentiana, Cortex Cascarill. und Cort. Salic. conc., Rad. Liquiritiae und Creolin; später Creolin und Jodipin (25 Proz.) in $^1/_2$ Proz. wässeriger Lösung täglich mehrere Male.

Da die Behandlung erfolglos war, wurde das Tier geschlachtet.

Sektion am 26. Oktober 1907:

Kadaver in sehr schlechtem Ernährungszustand. Hinterleib stark mit Kot beschmutzt. Die Schleimhaut des Labmagens stark sulzig durchfeuchtet, schlotterige, weißlich punktierte Falten in das Lumen vorstreckend.

Im Dünndarm, speziell Ileum, mehrere meterlange Veränderungen der Darmwand; zottiger seröser Überzug, rigide, faltige, rötliche Darmwandung. Auf dem Durchschnitt nicht verstreichbare, ungleichmäßige Querfalten mit Blutungsflecken. Viel Schleim. Schleimhaut des Blinddarms stark dunkel pigmentiert. Im Verhältnis zur Intensität der Pigmentierung niedrige Schleimhautfalten. Anfang des Grimmdarmes leicht verdickt und pigmentiert.

Mesenterialdrüsen nicht stark vergrößert, doch sehr feucht; ein weißlicher Chylussaft kann in großer Menge abgestreift werden.

Alle übrigen Organe ohne pathologisch anatomische Veränderungen, vornehmlich erwiesen sich alle Körperlymphdrüsen als frei von Tuberkulose.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum, Ileum, Coecum und Colon, Lymphadenitis der Gekrösedrüsen.

Mikroskopischer Befund: Im Darmschleim neben einigen Gram-negativen Stäbchen, in Haufen gelagerte, kleine, säurefeste Bazillen. In den Lymphdrüsen ganz wenige, in einigen Ausstrichpräparaten sogar keine Stäbchen. — Impf-Kulturversuche. —

Histologischer Befund: Schnitte durch das Ileum ergeben: Dicke der Mucosa 1.8 mm, der Submucosa 600—750 μ. Die Höhe der Faltenkämme wechselt zwischen 4 und 5.7 mm. Die Oberfläche der Falten zottenlos, durchweg ohne Epithel, grenzt als ein leukozytenreiches Gewebe ans Innere des Darmlumens. In der Tiefe der Faltenkämme vereinzelte fingerartige Zottenüberreste, die jeweils, merkwürdigerweise gerade im spitzen Teil, 6—10 kernige Riesenzellen tragen. Unter der Leukozytenschicht findet man, eingeschlossen von bindegewebigen Strängen, längsovale, manchmal auch säulenartig zwischen das interglanduläre Bindegewebe sich vordrängende Gruppen von ein- und zweikernigen Epitheloidzellen; dazwischen ist die Rundzelleninfiltration so stark, daß der Eindruck eines echten Solitärfollikels entsteht. Im Grunde der Faltenkämme lokalisiert sich das Granulationsgewebe, die Muscularis mucosae überspringend oder durchwuchernd innerhalb der Submukosa. Riesenzellen sind dort äußerst selten. Die LIEBERKÜHN'schen Krypten verlaufen gerade und sind der Muscularis mucosae direkt angelagert; ihre Wandung wird häufig von Leukozyten durchdrungen, an einer Stelle ist sogar das Lumen der Krypte von einem kleinzelligen Infiltrat erfüllt. Die Menge der eosinophilen Zellen in ihrer Umgebung ist eine große.

Mit Ausnahme einer leichten Proliferation des Bindegewebes kann in den untersuchten Präparaten keine Veränderung der Serosa konstatiert werden.

Die Solitärfollikel sind normal. Die Blutgefäße der Submucosa sind eng, dagegen sind die Lymphspalten erweitert und stellenweise mit Chylus angefüllt.



Die Mesenterialdrüsen zeigen Wucherungen und nesterartige Durchtränkung des Parenchyms der Rindenknoten mit den gleichen Epitheloidzellen, die für die obgenannte Darmveränderung charakteristisch waren.

Bei der Tuberkelbazillenfärbung erweisen sich auch hier die Riesenzellen prall mit säurefesten Stäbchen gefüllt. Schnitte durch die Blinddarmschleimhaut ergeben stellenweises Fehlen von Epithel, und wo es vorhanden, starke Blutgefäßfüllung unter demselben mit Ablagerung von Blutpigment; nur an zwei Stellen findet man in einem Lymphkanal der Tunica propria mehrere Epitheloidzellen mit Riesenzellen.

Fall 9.

Simmenthaler Kuh. Von Herrn Kollege B. in L. wird mir ein Stück Ileum (40 cm) einer wegen chronischem Durchfall geschlachteten Kuh ohne nähere Anamnese und Sektionsbefund übersandt. Frei von Tuberkulose.

Befund am eingesandten Organstück: Sehr stark kontrahiertes, an der Oberfläche in gleichmäßige Längsfalten gelegtes Stück Dünndarm. Hellgelblich-rötliche Farbe, ca. 22 mm dicken Durchmesser. Darmwandung am ganzen Stück gleichmäßig verdickt. Die Schleimhaut in hohen Längs- und Querwülsten aufgelockert, leicht gräulich verfärbt, mit einem gelblich schlickerigen, bis breiartigen sehr adhärenten Chymusschleim bedeckt. Auf den Zottenspitzen häufig quadratische, ramifizierte Kapillarblutungen. Die Zotten sind unter Wasser sehr schön sichtbar, nirgends Epitheldefekte, nirgends Nekrose oder Knötchen. Die Beschaffenheit ist auffallend sammtartig.

Mikroskopischer Befund: Im Ausstrich der Darmschleimhaut eine Unmenge säurefester Bakterien in Reinkultur.

Schnitte durch das Ileum ergeben: Dicke der Mucosa 1,3 mm, Dicke der Muscularis mucosae 39—40 μ, Dicke der Submucosa 0.6—0.65 mm, Muskelschicht 0,5 mm, Höhe der Faltenkämme 5—6 mm. Die Zotten sind nur als verbogene, geknickte, kolbige, keulenartige, zerfranste Überreste zu erkennen. Auf der Höhe der Faltenkämme sind sie am meisten deformiert, an einigen Stellen fehlen sie ganz. Da aber in der Tiefe der Faltenkämme Zotten mit Epithel vorkommen, so müssen die Veränderungen als postmortale Mazerationserscheinungen angesprochen werden. Das Epithel ist dann meistenteils ziemlich stark abgeflacht, die Kerne auffällig platt gedrückt, doch nie chromatinarm.

Direkt unter dem Epithel beobachtet man in Schnitten durch die Blutungsflecken prall gefüllte, stark erweiterte Kapillargefäße, die oft eine Dicke von 20—45 μ erreichen. Diese stark gefüllten Gefäße ziehen in gerader Richtung sich noch mehrere Male unter der Oberfläche fein verästelnd, gegen die Muscularis mucosae, wo sie dann zwischen den Lieberkühn'schen Krypten Bluthohlräume bis zu 80 und 100 μ bilden. In den korrespondierenden Bindegewebssträngen der Submucosa sind dann die Blutgefäße auch sehr erweitert und reich mit Blutzellen angefüllt. In den Zottenspitzen, meistenteils im Lymphzentralkanal findet man größere oder kleinere Nester von großen polygonalen Zellen, die nur vereinzelt von markanten drei bis mehrkernigen Riesenzellen durchsetzt sind. Diese Nester sind umgeben von glatten Muskelfasern, fibrillärem Bindegewebe und sehr viel follikelartig angeordneten Leukozyten und Lymphozyten.

Die Lieberkühn'schen Krypten sind sowohl auseinander als auch von der Muscularis mucosae weggedrängt, denn es schiebt sich an diesen zwei Stellen ein Plattzellengewebe (Platocyten, Klebs) vom gleichen Charakter wie



in den Zottenspitzen ein, nur daß hier die Rundzellen vollkommen fehlen. Die Zottengruppen stehen durch Stränge, die in der Richtung der Lymphgefäße verlaufen, mit den interglandulären Schichten in Verbindung. Die Größe der polygonalen Zellen wechselt zwischen 8 und 14 μ, das Protoplasma färbt sich stark mit allen sauren Farbstoffen (Eosin, Pikrinsäure und Orange), ist dabei leicht vakuolisiert, manchmal auch fein gekörnt. Die Kerne sind blasenartig aufgetrieben, chromatinarm. Die stellenweise stark zerfallenen Nukleinstränge sind wandständig und färben sich schollig. Die Größe wechselt zwischen 5 und 9 μ.

Die Lieberkühn'schen Krypten verlaufen oft gerade, sie sind bis zu 650 μ auseinandergedrängt und spärlich vorhanden. Die Dicke der Schläuche wechselt zwischen 60 und 70 μ. Das sezernierende Epithel weist sehr viel Becherzellen auf. Die Umgebung der Drüsenschläuche zeigt nur vereinzelte Exemplare von acidophilen Zellen. Die Muscularis mucosae zieht durch das großzellige Granulationsgewebe der Mucosa und Submucosa als verbogener leicht zerfaserter, bei Orangefärbung in die Augen springender Streifen; er wird sehr oft von Zügen polygonaler Zellen durchbrochen.

Die Submucosa ist nur noch in der Mitte der Faltenkämme als schmaler Bindegewebsstreifen zu erkennen. Ein stellenweis sehr dicker Leukozytenwall grenzt ihn von dem oben erwähnten Streifen epitheloider Zellen deutlich ab. Die Blutgefäße sind nur im Bezirke der Kapillarblutungen etwas erweitert. Die Lymphgefäße sind schwach mit Chylus gefüllt, in ihrer Umgebung starke Rundzelleninfiltration. Das intermuskuläre Bindegewebe der Längsfaserschicht ist vereinzelt kleinzellig infiltriert.

Die Serosa besteht aus einem lockern, an der Oberfläche hyalin degenerierten Bindegewebe, in dessen Maschen, umgeben von Rundzellen, große Blutgefäße verlaufen. Die Lymphgefäße sind ebenfalls erweitert und springen, vom Grundgewebe umgeben, fransenartig von der Darmwand ab. Das Fettgewebe des Mesenterialansatzes ist in der Umgebung der Blutgefäße von Rundzellen durchsetzt.

Mit Hilfe der im Kapitel „Technik" angegebenen Methode der dreifachen Färbung der Schnitte erhält man sehr instruktive Bilder von der Verteilung der säurefesten Bazillen. Um rote Klumpen, durch welche das Protoplasma der Epitheloidzellen noch durchschimmert, in dessen Mitte meistenteils der bläschenförmige Kern hervorsticht, lagern sich starkblau gefärbte Zellen mit ganz schwachem Protoplasmasaum. Daneben findet man eingestreut in das gelblich gefärbte Stützgewebe vereinzelte Gruppen von 2—10 freiliegenden Bakterien. Das ist das Bild, welches die Mucosa darstellt. In der Submucosa findet man sehr viel Epitheloidzellen, die frei von säurefesten Stäbchen sind. Auch in den Riesenzellen sind sie nur vereinzelt enthalten.

Fall 10.

Einen für die ätiologische Bedeutung der säurefesten Bakterien im Darmkanal des Rindes sehr interessanten Fall beobachtete ich in der Nähe von I.

Am 7. Mai 1908 wurde mir von Herrn Kollege H., Schlachthausverwalter in I., ein Stück Darm zur näheren Untersuchung überbracht. Die sofort angestellte Untersuchung ergab das Vorhandensein einer Unmenge von säurefesten Bakterien in Ausstrichen aus der Darmschleimhaut. Meine sofort im Schlachthaus angestellte Befundaufnahme der noch vorhandenen Organe und



die persönlich im Wohnort des Besitzers eingezogenen Erkundigungen ergaben folgendes:

Die ca. 7jährige Kuh hatte im Juli 1907 abortiert. Magerte im Anschluß an diesen Partus praematurus leicht ab, war leicht anämisch. Nie wurde Durchfall beobachtet. Mit Ausnahme von Putztränkern (Mischungen von Salinischen Mitteln und Herba Sabinae) hatte das Tier nie eine medikamentöse Behandlung erfahren, weil, wie die Besitzer ausdrücklich betonten, absolut keine Veranlassung dazu vorhanden war. Im Laufe des Winters wurde das Tier mit so gutem Erfolge gemästet, daß das Lebendgewicht 562 kg betrug. Die Fütterung bestand während dieser Zeit neben Dürrfutter aus Mehl und Hafer. Die Kuh steht in einem niederen, dumpfen Bergstalle, wo nach Aussage der Besitzer, nie geschlachtete Tiere irgendwelche tuberkulöse Veränderungen gezeigt hatten. Der Gesundheitszustand der anderen Kühe dieses Stalles ist nach eigener Beurteilung ein ausgezeichneter.

Status: Von Kollege H. aufgenommen. Simmenthaler Kuh, guter Ernährungszustand, hohes Lebendgewicht. Feine glatte Haut. Keine Drüsenschwellungen. Guter, kraftvoller Gang. Sehr gutes Allgemeinbefinden. Lungen und Herztätigkeit normal. Pansen leicht tympanitisch. Der Kot, kurz vor dem Abführen in die Schlachthalle abgesetzt und von dort zur Untersuchung weggenommen, ist dickbreiartig, in eine Flade zerfallend; er enthält sehr spärlich säurefeste, kurze Stäbchen vom Typus des Bazillus Bang.

Sektion: 7. Mai 1908. Alle Organe, mit Ausnahme des Ileum in seiner Endpartie, vollkommen ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen. Das Ileum stellenweise in der Ausdehnung von 60 cm verdickt, etwas starr infolge Kontraktion, dunkelrosa verfärbt mit etwas rauher Serosa. Beim Aufschneiden entleert sich eine große Menge zähen, graugelben Schleimes. Die Schleimhaut ist um das doppelte, oft auch um das fünffache verdickt, trägt starke Wulstfalten mit schönen, dunkelroten, ramifizierten, teils quadratischen, teils runden Kapillarblutungen. Unter Wasser sind die feinflottierenden Zöttchenspitzen bei Lupenvergrößerung gut erkenntlich. Die borkige Beschaffenheit der Faltengründe fehlt hier vollkommen. Die Peyer'schen Plaques in den erkrankten Abschnitten nicht erkenntlich. Die Mesenterialdrüsen klein, pigmentiert und trocken.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Acido-philo-bacilläre Infiltration des Ileums.

Mikroskopischer Befund: Wie erwähnt, findet man sehr viel säurefeste Stäbchen in dichten Haufen liegend.

Schnitte durch das Ileum ergeben: Dicke der Mucosa 1.5 mm, Höhe der Zotten 320 μ, Dicke der Submucosa 100 μ, Faltenkammhöhe 3.7 mm. Die Serosa springt oft in Fransen vor. Die Zotten sind fingerförmig, in einzelnen Präparaten sehr gut erhalten, an der Oberfläche der Faltenkämme sind sie mehr kolbig. Das Epithel ist gut erhalten, die Zentrallymphkanäle sind sehr weit und von glatten Muskelfasern umgeben. Eingelagert in die Zottenspitzen und deren kolbige Verdickung findet man sehr viel typische Riesenzellen, mit rosenkranzartig angeordneten Kernen. In Präparaten mit Eosin gefärbt bilden diese Riesenzellengruppen eine rote, feinkörnige, leicht vakuolisierte Fläche, in der die Kerne der einzelnen Riesenzellen mit Mühe unterschieden werden können. Diese Fläche erreicht manchmal eine Ausdehnung von 160 μ. Die Zahl der Kerne wechselt zwischen 20 und 30. Das interglanduläre Gewebe ist oft stark mit Rundzellennestern durchsetzt. Von hier



aus gehen feine Streifen vom Bindegewebe gegen das Darmlumen, wo sie in dichter Schichtung die Riesenzellengruppen der Zotten umgeben. An einzelnen Stellen findet man hier und da zerstreut Epitheloidzellen. Die Tunica propria ist direkt oberhalb der Muscularis mucosae sehr stark mit Rundzellen durchsetzt und bildet so einen förmlichen Wall gegen den genannten Faserzug.

Die LIEBERKÜHN'schen Krypten sind schön geschlängelt, das sezernierende Epithel ist reich an Becherzellen (starke Schleimabsonderung). In der Umgebung der Drüsen, noch reichlicher in den Bindegewebszügen, welche die Tunica propria durchziehen, findet man eine Unmenge von azidophilen Zellen, wie sie nie in Kontrollpräparaten oder in den Präparaten anderer Fälle angetroffen werden Bei einer 320fachen Vergrößerung zählt man stellenweise bis zu 100 Exemplare. Die Zellen durchdringen auch das Zylinderepithel der LIEBERKÜHN'schen Drüsen und erfüllen dann in vereinzelten Fällen, wie Triacidpräparate sehr wohl zeigen, als rote, granulierte, schollige Masse das Lumen der Drüse.

Je nach der Schnittlage findet man in Eosin-Präparaten gelblichrot gefärbte, längliche, runde und verästelte Hohlräume, die infolge ihres Gehaltes an Blutzellen als verzweigte Kapillargefäße zu deuten sind.

Die Muscularis mucosae ist normal, ebenso die Submucosa, die nur ganz vereinzelt in der Nähe der Lymphspalten zellig infiltriert ist.

Die Serosa zeigt eine mächtige Bindegewebsproliferation, starke Erweiterung der Lymphspalten und der Blutgefäße. Große zottenartige und stark kleinzellig infiltrierte Bindegewebsfaserzüge, in welchen selten in wenigen Fällen mehrere Epitheloidzellen und in einem einzigen Präparat eine zentral gelagerte Riesenzelle angetroffen wurde, wuchern in das Mesenterialfettgewebe.

Die Längsfaserschicht ist an diesen Stellen stark von lockerm Bindegewebe in einzelne Muskelbündel zerlegt.

Die PEYER'schen Plaques zeigen eine leichte Durchwucherung von Bindegewebsfasern.

Die Mesenterialdrüsen sind vollkommen normal.

In Präparaten nach ZIEHL-NEELSEN sieht man, daß die Riesenzellen manchmal verhältnismäßig viele, oft aber auch nur vereinzelte säurefeste, kurze, dicke Stäbchen enthalten. Als postmortale Veränderungen findet man einzelne Riesenzellen in das Darmlumen abgestoßen. In den ganz großen Riesenzellen haben die Bazillen eine mehr körnige Beschaffenheit. Übersichtsbilder nach KÜHNE-WEIGERT zeigen, daß die Wucherung auf die Zotten beschränkt ist, wo die schön blaugefärbten Bakterienmassen in ihren Zellen sich als distinkte Flecken des Zotteninnern vom umgebenden roten Gewebe abheben.

Fall 11a.

3½jährige Simmenthaler Kuh, hat schon zweimal gekalbt und ist seit Mitte August wieder trächtig. Wurde vor einem Jahr wegen Darmkatarrh behandelt. Es trat etwelche Besserung ein. Vor 14 Tagen wegen Rezidiv neuerdings untersucht und behandelt. Der chronische Durchfall besserte sich etwas. Seit dem ersten Anfall leichtes Abmagern. Großer Durst. Milchmenge nimmt leicht ab.

Status (6. November 1906): Mittelmäßiger Ernährungszustand. Allgemeinbefinden unwesentlich getrübt. Zahl der Pulse 60; Zahl der Atemzüge 16—18 in der Minute. Körpertemperatur 39.3° C. Die sichtbaren



Schleimhäute schön rosa gefärbt. Bugdrüsen beidseitig angeschwollen. Das Tier ist schreckhaft und weicht bei Annäherung nervös zuckend dem Untersuchenden aus.

Die Herzschläge, 60 in der Minute, rhythmisch und deutlich hörbar, ohne Beigeräusche.

Die 16—18 Atemzüge werden ruhig und tief ausgeführt. Die Nasenschleimhaut und der Kehlkopf sind vollkommen normal. Auf beiden Lungenhälften ist reines Vesikulär-Atmen hörbar. Das Tier hustet zeitweilig spontan.

Die Freßlust ist sehr wechselnd; bald ist sie vermehrt, bald vermindert. Am heutigen Tage ist sie sehr gering. Die Rumination ist ungestört. Das Flotzmaul leicht betaut. Die Maulhöhle ist intakt. Die obern Flanken sind beidseitig leicht eingefallen, die Bauchdecken überall druckempfindlich. Der Panseninhalt ist derb elastisch, also von breiartiger Konsistenz; seine Bewegungen sind etwas träge. Die Darmgeräusche sind laut, plätschernd, wässerig und anhaltend. Der Kotabsatz ist ein häufiger. Die Menge ist vermehrt. Der Kot selbst ist dünn, breiartig, von üblem Geruch und grünlich-braungelber Farbe, mit vielen kleinen Gasbläschen durchsetzt. Reaktion schwach alkalisch. Erheblicher Reiz der Darmschleimhaut veranlaßt die Kuh, den Schwanz konstant leicht vom After abzuheben.

Das L. B.-Viertel des Euters ist vermehrt warm, gerötet und leicht vergrößert. Die Schwellung dehnt sich den Bauchdecken entlang nach vorwärts. Die ganze Gegend ist schmerzhaft und druckempfindlich. Die Milchmenge ist vermindert. Das Sekret des L. B.-Viertels ist weißlich, von salzigem Geschmack und mit vielen weißen Gerinnseln durchsetzt.

Beim Touchieren per rectum drängt das Tier stark und zeigt Reizungen der Darmschleimhaut. Die Rektalschleimhaut ist phlegmonös geschwollen, glatt, aufgelockert und von sammetartiger Beschaffenheit. Beim Öffnen des Anus sieht man einige kleine Blutstriemen auf der Schleimhaut.

Die mikroskopische Untersuchung des Kotes ergab: im ungefärbten Präparat Futterbestandteile, die noch ihr Chlorophyll besaßen; im gefärbten Präparat (Ziehl-Neelsen, Methylenblaunachfärbung) einige, wenige Bazillen neben vielen Streptokokken und Diplokokken.

Diagnose: Chronischer hypertrophischer Darmkatarrh; Mastitis simplex des L. B.-Viertels; Schlachtung angeraten. In den letzten Tagen vor der Schlachtung zeigte die Kuh deutlichen Darmreiz, drängte ziemlich stark auf den Kot, eine Erscheinung, die bei Darmtuberkulose öfters beobachtet wird.

Sektionsbefund: 12. November 1906.

Kadaver in gutem Ernährungszustand. Anus und Sitzbeinhöcker stark mit Kot beschmutzt. Maulhöhle und Vormägen ohne Veränderungen. Pansen ziemlich angefüllt, Labmagen kontrahiert, die Schleimhaut derselben, vornehmlich die Falten, stark verdickt, schlotterig, ödematös, hell, durchscheinend; beim Anschneiden sehr viel Flüssigkeit abstreifbar. Schleimhaut blaß, mit sehr viel Schleim bedeckt. Stellenweise hellrote, $1^1/_2$ cm breite rote Flecken, jedoch ohne Substanzverluste; keine Strongyliden. Leichte Injektion der Kapillargefäße des Bauchfellüberzuges. Der Dünndarm ist in einer Ausdehnung von 5 m stark kontrahiert, gelblich-rot gefärbt, deutlich von den bläulich gefärbten Jejunum-Schlingen sich abhebend. Lymphdrüsen gequollen, Peyer'sche Plaques sehr deutlich. Das Ileum ist in seiner ganzen Länge verdickt und derb anzufühlen.

In den normalen Darmpartien sehr viel Inhalt, dünn, breiig, dunkelgrün; einige Exemplare von Taenia expansa. Auf der veränderten Darmschleimhaut nur sputumähnlicher Schleim, die Oberfläche ist glatt, dabei relativ trocken, niedere Längs- und Querfalten mit kleinen Hämorrhagien, nirgends Geschwüre noch Epithelverluste. Die Blinddarmmucosa ist ebenfalls verdickt und hypertrophisch. Colon mit sehr viel wässerigem, stark stinkendem grünlichem Kotbrei angefüllt. Ileocoecalklappe verdickt, an zwei Stellen runde Epitheldefekte mit blutigem Untergrund. Im Rectum nichts besonderes.

Mesenterialdrüsen heben sich stark aus dem Gekrösefett hervor; sie sind geschwellt, weich, auf dem Durchschnitt sehr feucht und von stark lockerer Gewebskonsistenz. In den Drüsen nirgends tuberkulöse Verkäsungen. Milz, Leber und Nieren normal. Portaldrüsen leicht vergrößert.

Linke Lunge an der Spitze leicht lösliche Adhäsionen, sonst Pleura glatt und glänzend. Lungengewebe lufthaltig bis auf eine haselnußgroße, verkäste, durch dickes Bindegewebe abgekapselte Stelle. Rechte Lunge normal. Eine Bronchialdrüse vergrößert, mit punktförmigen Verkäsungsherden.

Uterus enthält einen ca. 4 Monate alten, männlichen Fötus. Rechtes Ovarium enthält einen großen gelben Körper. Cervix geschlossen, Vagina zeigt kleine punktförmige, gelbe Knötchen in der Nähe der Wurflefzen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Labmagen-Oedem, hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum und des Ileum; Geschwüre der Ileo-Coecalklappe; Lymphadenitis der Mesenterialdrüsen. Pleuritis circumscripta sicca der Lungenspitze, käsige, tuberkulöse Bronchopneumonie und Tuberkulose der Bronchialdrüsen, chronische Bläschenseuche.

Mikroskopischer Befund: In den Ausstrichen aus der Darmschleimhaut und den Mesenterialdrüsen sehr viele kurze, dicke, säurefeste Stäbchen sowohl in charakteristischen Haufen, als auch vereinzelt außerhalb oder innerhalb der Zellen. Viel Epithelien und Leukozyten neben Kokken, Diplokokken und dicken gramnegativen Stäbchen.

In den verkästen Bronchialdrüsen und dem Käse des Lungenabszesses sehr wenige lange feine körnig zerfallene Tuberkelbazillen (Involutionsformen).

Histologische Untersuchung: In Schnitten durch die Labmagenwandung findet man eine starke Hyperplasie der Drüsen. Starke schleimige Degeneration des Zylinderepithels, das mit einer Lage von Schleim bedeckt ist. Die Drüsen sind länger und weniger geschlängelt und zystenartig erweitert. Das interglanduläre Bindegewebe ist reich an Lymphozyten. Die Muscularis mucosae trägt die Lymphoidzellen oft in follikelähnlicher Anordnung. Lymphgefäße sehr stark erweitert. Gefäße prall mit Blutkörperchen gefüllt. Nirgends eosinophile Zellen. Säurefeste Bakterien vermittelst der Ziehl-Neelsen-Färbung nirgends nachweisbar.

Die Darmwandungen zeigen folgendes: (Formolfixation 6 Wochen.)

Mucosa: durchschnittliche Dicke 750 μ. Muscularis mucosae: zirka 30 μ dick, Submucosa: stellenweise 100 μ dick, sonst nur 10—20 μ dick, die dicken Durchmesser der Muskelhaut des Darmes entsprechen normalen Verhältnissen. Die Faltenkämme, die sich samt Muscularis mucosae und der Submucosa direkt von der Kreisfaserschicht der Muskelhaut erheben, haben eine durchschnittliche Höhe von 2 mm.

Die Mucosa ist wesentlich verändert; die Zotten sind nur vereinzelt als solche erkennbar und dann meistenteils sowohl an ihrem freien Ende als





auch mit ihren beiden Seitenflächen stellenweise miteinander verschmolzen. Ihr Gewebe hat auf den ersten Blick sehr viel Ähnlichkeit mit denjenigen eines Miliartuberkels. Eingelagert in ein retikuläres Bindegewebsnetz, in welchem sowohl Kapillaren als auch glatte Muskelfasern erkenntlich sind, finden sich in einzelnen Zottenköpfen neben einer allgemeinen, kleinzelligen Infiltration nesterartige großzellige Epitheloid- und Riesenzellen. Aus zirka 20 Präparaten ist als merkwürdiger Befund feststellbar, daß Epitheloidzellen mehr in den Zotten der Faltenkammbasis vorkommen, während Riesenzellen vereinzelt oder in größeren Gruppen mehr an der Faltenkammspitze beobachtet werden. Das Epithel fehlt größtenteils, nur stellenweise in der Tiefe der Zotten sind noch vereinzelte Zellen erkenntlich; die Schleimhaut steht also direkt mit dem Darminhalt in Berührung, doch macht diese Abschilferung nie den Eindruck von Koagulationsnekrose.

Die Epitheloidzellen, die sich bei kombinierter Eosin- oder van Giesonscher Färbung stark mit den sauren Bestandteilen des Farbstoffs färben, finden sich hauptsächlich säulen- und nesterartig angeordnet im Lymphzentralkanal der Zotten. Das Protoplasma dieser Zellen ist nur ganz vereinzelt mit Vakuolen durchsetzt; die Kerne sind groß, bläschenartig, mit starken wandständigen Chromatinkörnern. Nur allein diese Bruchstücke färben sich noch deutlich. Die Größe der polygonalen Zellen wechselt zwischen 10 und 20 μ, die der Kerne zwischen 7—10 μ. — Die Riesenzellen sind typisch rund, manchmal auch oval und von sehr wechselnder Größe. Auch hier ist das Protoplasma stark tingierbar, vakuolisiert; man kann bis 30 peripherer, kranzartiger, oft auch zentral eingesprengter Kerne zählen. Die Größe der scharfbegrenzten Protoplasmaplatten variiert zwischen 50 und 60 μ Flächendurchmesser. Die Kerne sind hier reich an Chromatin.

Umgeben sind diese diffusen Verbreiterungen, die im vorliegenden Fall in der Mehrzahl der Zotten zirkumskripten Herden entsprechen, von vielen lymphoiden Zellen. Bindegewebsanhäufungen finden sich äußerst selten, in 2 Präparaten findet man interglandulär stark vergrößerte Lymphfollikel. Zwischen diese Gewebselemente hineingelagert beobachtet man allenthalben Leukozyten mit hellroten und dunkelvioletten Granulationen, eosinophile Zellen und Mastzellen.

Die Lymphgefäßquerschnitte lassen stellenweise Anschwellungen der Endothelien erkennen. Die Lieberkühn'schen Drüsen sind leicht auseinandergerückt, ihr sezernierendes Epithel ist normal. Sehr oft fehlen die Ausführungsgänge, so daß man nur noch Reste geschlängelter Drüsenschläuche erkennen kann. Hier ist das interglanduläre Gewebe vollgepfropft mit eosinophilen Zellen. Die Blutkapillaren sind nur stellenweise leicht erweitert, nirgends erkennt man die Zeichen einer Exsudation. Die Muscularis mucosae ist intakt und nur im Bereiche der Lymphfollikel unterbrochen. Die Submucosa weist nur in zwei Präparaten aus dem Ileum Verbreiterung und Erweiterung der Lymphgefäße und Ansammlung von Riesenzellen auf. Die Lokalisation der letzteren ist hier sehr schön auf die Lumina der Lymphbahnen beschränkt. Lymphozyten begleiten diese Veränderungen. Die Arterien und Venen der Submucosa sind erweitert, prall gefüllt; auch hier findet sich eine starke Eosinophilie. Die Muskelschicht weist keine Veränderungen auf. Die Peritonealschicht zeigt eine nicht unerhebliche, zellige Infiltration, auch hier sind die subserösen fixen Bindegewebszellen in lebhafter Proliferation begriffen. Dieses lockere Gewebe springt oft fadenförmig mit breiter Basis von der Darmwand weg. Hier findet auch eine reiche Blutgefäßentfaltung statt.

Die Mesenterialdrüsen zeigen sowohl subkapsulär als auch zentral eine Anschoppung von epitheloiden Zellen; die Lymphsinus sind verbreitert, die Markstränge und die Lymphfollikel sind, frei von entzündlicher Infiltration, desgleichen die Bindegewebsstränge der Drüsen. Nirgends können echte Riesenzellen gefunden werden. In einigen Präparaten sieht man in den subkapsulären Lymphsinus vereinzelte eosinophile Zellen.

Bei der Färbung nach ZIEHL-NEELSEN finden sich sowohl in den atypischen als auch in den typischen Riesenzellen der Darmwandungen und der Lymphdrüsen eine kolossale Infiltration säurefester, kurzer, dicker Stäbchen. In Übersichtspräparaten erscheinen dabei die Zellennester als körnige, dunkelrotviolett gefärbte Klumpen. Die Epitheloidzellen der Zottenoberfläche sind in ihrem Protoplasmaleib ganz mit diesen Bakterien vollgepfropft, während die Zellen, welche sich entlang der Lymphbahnen gegen die Muscularis mucosae vorschieben, nur stellenweise eine solch reichliche Bazillenanhäufung erkennen lassen. Häufig findet man die Stäbchen mehr zerstreut zwischen Lymphozyten und Epitheloidzellen. Die Riesenzellen sind teils gleichmäßig mit Bazillen angefüllt, teils zeigen sie nur vereinzelt Exemplare. — Die Größe der Bakterienpakete hat einen Durchmesser von 10—60 μ. An der Schleimhautoberfläche findet man neben abgestoßenen Bakterienhaufen andere Mikroben. In der Submucosa können nirgends Bazillen nachgewiesen werden. Die Muscularis mucosae bildet scheinbar einen Grenzwall; erst in den oben beschriebenen Veränderungen der Mesenterialdrüsen sind die Bazillen wieder zu erkennen.

In Schnitten durch die Rektalwandung findet man ganz ähnliche Verhältnisse, nur sind hier die Kapillaren der Mucosa bedeutend erweitert, in deren Umgebung Zeichen von Exsudationsvorgängen erkennbar sind; oft sind Zellen, mit Blutpigment beladen, in reichlicher Menge vorhanden.

Fall 11b.

Im benachbarten Stalle des gleichen Besitzers erkrankt nach zirka ½ Jahr von neuem eine Kuh. Das Tier weidete wie das frühere auf einer Alp des Berner-Oberlandes. Es zeigte seit längerer Zeit Abmagerung; Abnahme der Milchquantität von 7 Liter auf 4 Liter. Langsames, ungenügendes Fressen. Seit 3 Monaten trächtig. Wurde diätetisch behandelt, doch ohne Erfolg. Fieber bestand nie.

Status: 28. August 1907.

2½ jährige Simmenthaler Kuh, in schlechtem Ernährungszustand, große Abmagerung; lederbündige, derbe, feste, knackende Haut; Anämie. Rektaltemperatur: 39.1°, 70 Herzschläge und 18 Atemzüge pro Minute.

Hustet nie. Leicht schwankender Gang, stark eingefallene obere Flanken und rege Peristaltik. Wechselnde Freßlust und ungenügendes Füllen des Hinterleibes.

Der Kotabsatz geschieht häufig; der Kot ist dünn breiartig, intensiv stinkend und mit viel Bläschen durchsetzt.

Mikroskopisch können im Kot kurze, säurefeste Stäbchen in Klumpen nachgewiesen werden.

Diagnose: Chronischer hypertrophischer Darmkatarrh.

Das Tier wurde ohne mein Wissen am 18. September geschlachtet. Ich glaube durch diese zwei Fälle einen Zusammenhang mit der Infektionsquelle, Weidegang auf einer Alp im Oberland, klarlegen zu können. Die beiden



Kühe standen sonst immer in örtlich getrennten Stallungen, verbrachten aber eine gewisse Zeitspanne des Jahres gemeinschaftlich auf der gleichen Alp.

Fall 12.

Achtjährige Freiburger-Simmenthaler Kuh. Kalbte letztes Frühjahr. Zur Zeit unträchtig, zeigte Anfang September 1906 Durchfall, der sich bald besserte, bald verschlimmerte. Die Anfangs Dezember eingeleitete Behandlung mit Desinfizientien und Adstringentien brachte nur vorübergehend Besserung. Sichtbare Abmagerung; liefert nur noch 2 Liter Milch pro Melkzeit.

Status (8. Januar 1907): Mageres Tier; ohne wesentliche Störungen im Allgemeinbefinden. Die Rektaltemperatur beträgt 38.9°; 54—66 Pulse und 21 Atemzüge in der Minute. Die Bewegungen sind sehr lebhaft, fast nervös. Die Schleimhäute sind sehr blaß. Das Euter ist fast ganz weiß. Die Augen sind in die Orbita zurückgesunken; die untern Augenlider sind ödematös infiltriert. Die Haare sind trocken, anliegend; die Haut derb, fest und lederbündig, beim Abheben auf den Rippen leicht und knackend. Allgemeine Anämie. Hämoglobinometer Gower-Sahli 50 Proz.

Die Herzschläge sind gut von einander trennbar und rhythmisch.

Die Respiriationsorgane erscheinen vollkommen normal.

Die Freßlust ist wechselnd, im Allgemeinen aber gut. Die Rumination vollständig normal; großer Durst.

Die obern Flanken eingefallen. Die Pansen-Peristaltik ist rege. Die Darmgeräusche sind kontinuierlich, plätschernd, wässrig. Der Kotabsatz ist vermehrt und geschieht häufig im Strahle, wobei die Sprunggelenke usw. stark beschmutzt werden. Gegen das Ende der Krankheitsdauer beginnende Mastdarmparese. Der Schwanz ist leicht abgehoben. Der Kot dünn breiartig, stark faulig stinkend, grünlichgelb, von schwach alkalischer Reaktion, und mit vielen kleinen Gasblasen durchsetzt. Keine säurefesten Bakterien nachgewiesen. (G.)

Bei Touchieren per Rektum findet starkes Drängen statt; die Schleimhaut ist weich, sammtartig, angeschwollen. Gebärmutter und Eierstöcke klein. Keine Anschwellung der Bauchlymphdrüsen.

Diagnose: Chronischer, hypertrophierender Darmkatarrh.

Sektion (10. Jan. 1907 nachmittags): Kadaver in schlechtem Ernährungszustand. Fleisch ziemlich feucht.

In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Dagegen imponieren die Kranzdärme (Jejunum), vornehmlich das Ileum, durch ihre stellenweise weißlich-rötlich-gelbe Verfärbung in einer Ausdehnung von 1—3 m. Diese veränderten Partien wechseln mit den glatten, bläulich-grauen, scheinbar gesunden Darmabschnitten ab. Peritonalüberzug leicht zottig. Die Wandung der verfärbten Stellen ist leicht verdickt, rigid und kontrahiert. Beim Übergang in den Blinddarm findet man stellenweise flache Erweiterungen. Die Darmabschnitte haben keinen Inhalt, dagegen eine stark gefältete saftig gequollene Oberfläche. Zwischen den Falten ein gelblichgrauer zäher Chymusbelag. Die PEYER'schen Plaques und die Lymphfollikel sind sehr deutlich. Stellenweise starke Kapillarinjektionen, meistenteils quadratische Blutungsflecken. Auf dem Querschnitt ist die Mucosa und die Submucosa um das fünffache verdickt, die Muskelschicht ist normal. Der Blinddarm enthält reichlich dünnbreiartigen Inhalt von stark stinkendem Geruch. Der Dickdarm ist gefüllt. Die Wandungen sind nur wenig verdickt, jedoch leichtbrüchig; auf den vorherrschenden Längsfalten

sieht man quadratische Feldchen von dunkelgraublauer Farbe. Nirgends geschwüriger Zerfall.

Die Mesenterialdrüsen leicht markig geschwollen. Nirgends Verkäsungen oder Knötchen. Pigmentbildung stark. Die Labmagenschleimhaut sulzig inbibiert, einige Falten gerötet, schlotterig in das Lumen des Organes vorstehend.

In den Pleurasäcken ein wenig Exsudat. Die Pleura costalis an den Lungenspitzen und am Herzlappen fest mit der Brustwandung verwachsen. Im Umkreis der Verwachsungsstellen sehr viele, große verkalkte Knötchen. Der linke Lungenlappen, sowie der Herzlappen haben geringern Luftgehalt und sind mit kleinen und großen, teilweise abgekapselten verkästen Knoten versehen. Auf der Pleura pulmonalis, der Spitze des linken Lappens, findet sich ein hühnereigroßer, derber mit weichem, gelbem Eiter gefüllter Knoten. Alle Knoten enthalten auffallend chromgelbe, schmierige Pfröpfe, die von bläulichem, speckigem Bindegewebe umgeben sind. Einige Bronchien mit eitrigem Schleim gefüllt, Schleimhaut hyperämisch.

Die Mediastinaldrüsen und die Bronchialdrüsen sind bis auf eine, die eine leichte zentrale Verkäsungsstelle aufweist, vollkommen normal.

In den Portaldrüsen leichte käsige Einsprengungen.

Herzbeutel trägt an zwei Stellen weißliche Trübungen.

Resumé: Hypertrophischer, diffuser Dünndarmkatarrh, spez. Jejunum Lymphadenitis der Gekrösedrüsen; Lobulär-Tuberkulose der Lungen, Pleuritis tuberculosa, tuberkulöse Lymphadenitis der Bronchial-, Mediastinal- und Portaldrüsen.

Mikroskopische Untersuchung: In den Schleimhautabkratzungen findet man viele säurefeste Bakterien, die kurz und dick sind. Im Käse der Lungenknötchen ebenfalls säurefeste Stäbchen, die lang und fein sind. Unter letztern sehr viele Involutionsformen.

Histologischer Befund: Die Mucosa hat eine durchschnittliche Dicke von 0.8—1.2 mm. Die sehr wechselnde Zottenhöhe beträgt 350 μ. Die Muscularis mucosae ist ca. 15 μ dick, die Submucosa stellenweise 100—200 μ. Die Zotten, die sich von den 2.3 mm hohen Faltenkämmen (die Höhe der Faltenkämme gerechnet von der Zirkulärmuskulatur der Darmwand) sind ziemlich gut erhalten und als solche sehr gut erkennbar. Sie sind meistenteils kolbig, oft aber auch fingerförmig gestellt und zeigen dann Halsbildung. Im Jejunum steigt die Zottenhöhe auf 450 μ im Gegensatz zur vorhin erwähnten Höhe des Ileum. Das Epithel der Zotten ist nur noch stellenweise ganz intakt erhalten, Der zentrale Lymphkanal der Zotten ist oft erweitert. Die Endothelien sind dann leicht blasig angeschwollen. Die Lumina dieser Lymphgefäße sind an mehreren Stellen erfüllt von einem Gewebe, das sich infolge der Fixierung von der Wandung losgelöst hat und größtenteils aus großen polygonalen Zellen besteht, die mit kleinen lymphoidartigen, stark tingierbaren Zellen durchsetzt sind. Die erstgenannten Zellen erweisen sich bei der Tuberkelbazillenfärbung prall mit säurefesten Stäbchen gespickt. Oft tragen auch noch die Zottenspitzen subepithelial Bakteriennester. Die Tunica propria ist stark kleinzellig infiltriert. Große, flächenartige, ins interglanduläre Bindegewebe vorspringende, manchmal auch sich diffus verteilende Komplexe von Epitheloidzellen fallen beim Durchmustern der Präparate auf.

Riesenzellen waren unter vielen Präparaten nur in einem Ileum-Präparat auffindbar. Die sehr großen Kerne der Epitheloidzellen besitzen wandständiges Chromatin. Größe der Kerne zwischen 9—12 μ. Das Protoplasma ist



gut tingierbar, vakuolisiert und bei der spezifischen Färbung mit Bazillen angefüllt. Die Ausläufer der Epitheloidzellenherde drängen die LIEBERKÜHN'schen Drüsenschläuche auseinander. Oft ist der Anfang eines solchen Ausläufers an der Basis der Zotte sehr klein; er verbreitert sich dann dreieckartig zwischen zwei geraden Drüsenschläuchen bis auf die Muscularis mucosae, wo er eine Breite bis zu 300 μ erreichen kann.

Die LIEBERKÜHN'schen Drüsen sind auffallend gerade; die Ausführungsgänge sind meistenteils erhalten und gut sichtbar. In den Krypten findet sich starke Schleimabsonderung und Becherzellenbildung, manchmal auch schleimzystenartige Erweiterung. Das interglanduläre Gewebe besteht aus Bindegewebszellen, vereinzelten Muskelfasern, Lymphozyten und verhältnismäßig wenigen eosinophilen Zellen. Die Muscularis mucosae ist sehr häufig unterbrochen durch fadenförmige Ausläufer der Epitheloidzellennester, die in die Submucosa vordringen. Die Submucosa ist in den Kruppen der Faltenkämme vielfach entlang der Muscularis mucosa in einer Breite bis zu 150 μ kleinzellig infiltriert und enthält auch Epitheloidzellen mit viel Bakterien. Die Lymphgefäße sind weit und enthalten wenig koagulierten Chylus. Arterien und Venen sind gleichfalls erweitert. Die Lymphfollikel sind normal, vom benachbarten Bindegewebe scharf abgetrennt.

Die Muskelhaut ist mit Ausnahme der stark erweiterten Gefäße normal.

Die Peritonealschicht (Serosa) besteht aus einem lockern Gewebe, das leicht hyalin degeneriert ist und faserig von der Muskelschicht abspringt. In der Umgebung der Gefäße findet man stellenweise Blutungen. Die Endothelzellen der Lymphgefäße enthalten chromatinarme Kerne. Die Mesenterialdrüsen haben stark verbreitete subkapsuläre und zentrale Lymphsinus, die bei VAN GIESON'scher Färbung als homogen gelbliche, nur durch die bräunliche Kernfarbe bespickte Fläche erscheinen. Diese besteht aus den gleichen, bei der Beschreibung der Darmwandung erwähnten Epitheloidzellen, die nach ihren histologischen Merkmalen mit jenen als absolut identisch zu betrachten sind. Vereinzelt eingesprengte, kleine Reste von Granulationsgewebe findet man in den Marksträngen; nirgends eosinophile Zellen. — Auch hier sind die polygonalen Zellen mit säurefesten Bakterien vollgepfropft.

Fall 13.

Sechsjährige Simmenthaler Kuh. Falbblösch. Schlechter Ernährungszustand. Zirka 550 kg schwer.

Kalbte im Oktober 1906 zum 4. Mal und gab damals 10 Liter Milch pro Melkzeit; im Januar noch 4 Liter und z. Z. 1 $^1/_2$ Liter. Das Tier wurde öfters stierig, die Brunst dauerte 3 Tage. In den letzten Monaten ist die Freßlust vermindert. Der Eintritt dieser Anomalie war von einem bis auf den heutigen Tag andauernden, allen Mitteln trotzenden Durchfall begleitet. Der Kot ist bald dünner bald, dicker. Seit ca. 14 Tagen ist er wässerig und stinkt intensiv faulig. Trotz der besten Fütterung magerte das Tier ab. Zeigte nie spontanen Husten. — Das Tier ist in einem dumpfen, niedrigen mit schlechtem Boden versehenen Stall untergebracht.

Status (16. März 1907): Allgemeinbefinden nicht wesentlich gestört. Starke Abmagerung, kachektisches Aussehen. Leicht erregbar, schreckhaft und nervöses Benehmen, ähnlich demjenigen einer lecksüchtigen Kuh. Temperatur 38.4°, 60—64 Pulse, 12—18 Atemzüge, Ohren und Hörner kühl. Blick benommen. Augen in die Orbita zurückgesunken, Pupillen 3 mm weit. Kräfte-



zustand gering, Gang gespannt, das Tier geht h. l. lahm. Haare struppig, Haarwechsel; lederbündige Haut, knackend, Falten bildend. Bug- und Kniefaltendrüsen minimal geschwollen.

Starke Anämie, blaße Kopfschleimhäute. Euterhaut beinahe weiß. Die Gefäße als hellblaue Striche sichtbar. Hämoglobingehalt (Gower-Sahli) 51 Proz.

Herzschläge schwach, beide hörbar. Atmung normal. Geringe Freßlust, gesteigerte Getränkaufnahme, verminderte Rumination, eingefallene obere Flanken, geringer Bauchumfang. Panseninhalt derb elastisch. Pansenbewegungen normal. Darmperistaltik rege, wässerige Geräusche. Der Kot ist dickbreiartig, mit Luftblasen versehen, gut verdaut, aashaft stinkend und von gelblicher Farbe. Reaktion alkalisch.

Der Harn ist zitronengelb, spez. Gewicht 1032, reagiert sauer, enthält neben viel Phosphaten auch auffällig viel Indikan. Euter klein, schlaff, Milch normal. Euterdrüsen normal. Das rechte Schenkelviertel ist leicht induriert infolge abgelaufener Mastitis. Äußerer Muttermund leicht geöffnet mit etwas glasigem Schleim. Gebärmutter leicht vergrößert. Rechter Eierstock stark baumnußgroß, derb mit gelbem Körper, Brunst vor 10 Tagen, linker Eierstock derb, stark haselnußgroß. Alle per Rectum abtastbaren Lymphdrüsen nicth vergrößert.

Die Rektalschleimhaut leicht ödematös geschwollen, saftig und sammtartig anzufühlen. Nach dem Touchieren starkes Drängen.

Mikroskopische Untersuchung: Die abgekratzten Schleimhautproben des Rektums enthalten viel kleine säurefeste Stäbchen, die gleichen Bakterien können auch im Kot leicht nachgewiesen werden.

Diagnose: Chronischer hypertrophischer Darmkatarrh, Metritis catarrhalis. Leider wurde die Kuh schon am folgenden Tage notgeschlachtet, ohne daß die Tuberkulinprüfung vorgenommen werden konnte.

Sektionsbefund: (18. März 1907 abends 5 h): Kadaver in schlechtem Ernährungszustand. Blut gerinnt leicht. Hämoglobinometer Sahli-Gower 51 Proz. In der Bauchhöhle etwas seröse Flüssigkeit.

Das Jejunum ist in verschieden großer Ausdehnung schlaff, dickwandig, gerunzelt, rötlichgelb verfärbt, locker und gequollen, dem Gekröse entlang sulzig imbibiert, mit vielen bindegewebigen Zotten überwuchert. Beim Aufschneiden zeigt sich die Schleimhaut als eine in grobe Längs- und Querfalten gelegte Fläche. Kleine, rote, hyperämische Capillarerweiterungen andeutende Flecken schimmern durch die mit gelbgräulichem Chymus bedeckte Schleimhautoberfläche.

Das Ileum ist in seiner ganzen Ausdehnung mäßig geschwollen. Die Darmwandungen sind leicht zerreißbar. Das Coecum besitzt nur in seinem Anfangsteile leichte Wandverdickungen, dagegen ist das Colon in einer Ausdehnung von 8.5 m verdickt. Beim Übergang in den Mastdarm ist die Ausbildung von länglichen, schwarz pigmentierten Falten sehr markant. Die Höhe der Wülste entspricht denjenigen des Ileum. Der Darminhalt besteht aus einer gelblichgrünen Futtermasse, die, weggespült, in der Tiefe der Falten ein borkiges Aussehen der Schleimhaut erkennen läßt.

Die Serosa und das periproktale Gewebe ist serös durchtränkt.

Die Mesenterialdrüsen sind länglich, mäßig geschwollen, am Hilus wie gewöhnlich schwarz pigmentiert, stark durchfeuchtet. Die meisten tragen 1—0.5 cm große runde, zitronengelbe, harte, verkalkte, von einer derben Hülle umgebenen Tuberkelknoten. In 3 Lymphdrüsen finden sich 2—3 solche Knoten, wovon je einer ganz frisch ist.

Der Labmagen ist auch hier merkwürdig stark ödematös und bildet schwapperige Falten. Die ganze Wandung ist von Serum durchdrungen.

Die andern Organe sind vollkommen normal. Nur in einer Mediastinaldrüse kann man mikroskopisch einen Tuberkel erkennen. Alle anderen Lymphdrüsen sind, mit Ausnahme einer leichten Anschwellung, absolut frei von tuberkulösen Veränderungen. Fleisch ziemlich feucht.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Labmagenödem, hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum, Ileum, Coecum und speziell auch des Colon; Lymphadenitis der Gekrösedrüsen, Tuberkulose der Gekrös- und Mediastinaldrüsen.

Mikroskopische Untersuchung. In Ausstrichpräparaten aus der Darmschleimhaut und der nicht tuberkulös veränderten Mesenterialdrüsen findet man massenhaft, kleine, rote, säurefeste Bazillen vereinzelt oder in Haufen und Klumpen liegend.

In den tuberkulös veränderten Drüsen können sehr schön unterscheidbar nur ganz wenige, lange, feine, leichtkörnige, echte Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. — Impfversuch.

Histologischer Befund: Schnitte durch die Labmagenschleimhaut ergeben neben dem Fehlen von Belegzellen keine abnormen Veränderungen. Stellenweise findet man unter dem infolge der Konservierung leicht defekten Oberflächenepithel vereinzelte kleinzellige Infiltrationen. Die Lymphräume sind hier und da leicht erweitert, die Pylorusdrüsen von zahlreichen eosinophilen Zellen umgeben.

Schnitte durch die Endpartien des Ileum ergeben: Höhe der Faltenkämme 2.5—3.2 mm. Dicke der Mucosa durchschnittlich 1 mm. Dicke der Submucosa stellenweise 0.2—0.4 mm. Die Zotten sind da, wo sie noch erhalten, bedeutend verändert. Sie sind rundlich, warzenförmig, manchmal auch keulenförmig mit starker Halsbildung. Nur an etwa 3 oder 4 Villi findet man am Grunde einige platte Epithelzellen. In der größten Ausdehnung aber fehlen die Zotten und an ihrer Stelle findet man nur noch fädige, fransenartige Gewebsreste, stark zerfasert, in das Darmlumen vorspringend. Die Zentralkanäle sind sehr eng, dagegen sind die LIEBERKÜHN'schen Krypten lang und schlauchartig, stark vom periglandulären Bindegewebe retrahiert. In einzelnen Präparaten sind sie herausgefallen. In der Mucosa imponieren rundliche oft auch säulenförmige Nester von Epitheloidzellen, die von einem ziemlich straffen Bindegewebe, untermischt mit Muskelfasern umgeben sind. Nur vereinzelt setzen sich diese Gruppen in Strängen nach unten fort, indem sie dabei die Drüsen auseinanderdrängen, die Muscularis mucosae überspringen und in der Submucosa eine ähnliche Gruppe von Zellen bilden. Die Villi enthalten nur vereinzelte polygonale Plattenzellen; hier sind dann die Zellen mehrkernig, doch wird nie typische Riesenzellenbildung beobachtet. Um diese Zellen und innerhalb derselben findet man reichlich Leukozyten und Lymphozyten, wobei eosinophile Zellen neben oxophilen stark hervortreten. In der Submucosa sieht man vereinzelt Epitheloidzellen in die Lymphgefäße eindringen, in deren Umgebung, als reaktive Erscheinung, Rundzelleninfiltrationen auftreten. Die Serosa ist in der Umgebung der Blutgefäße stark kleinzellig filtriert.

Die Mesenterialdrüsen zeigen die gleiche Infiltration wie der Darm. Bei der Tuberkelbazillenfärbung erscheinen die erwähnten Zellhaufen dunkelviolettrot, indem sie von kleinen säurefesten Bazillen ganz angefüllt sind. Ver-

einzelte Bazillen sind überaus selten und dann nur in den das Lumen des Darmes abgestoßenen Gewebsfragmenten anzutreffen.

Fall 14.

Sechsjährige Simmenthaler Kuh, Falbblösch. Schlechter Ernährungszustand. Leidet seit Mitte August an chronischem, fötidem Durchfall. Wurde mit Adstringentien und Creolin bis Anfangs September behandelt. Wesentliche Besserung. Milchzunahme. Ende Oktober stellte sich ein starkes Rezidiv mit seinen Begleitsymptomen: Abmagerung und gänzliches Versiegen der Milch ein. Nie Fieber.

Status (28. Oktober 1907): Sehr mittelmäßiger Ernährungszustand. Eingefallene Augen. Allgemeinbefinden getrübt. Zahl der Pulse 66; Atemzüge 22 in der Minute; Körpertemperatur 38.4° C; sichtbare Schleimhäute sehr blaß; Hörner, Ohren und Füße kühl. Bugdrüsen kleinfingerdick. Das Tier ist nervös, leicht reizbar und schlägt aus. Haarkleid lang und glanzlos. Herzschläge rhythmisch, doch pochend. Lungenbefund normal. Freßlust sehr wechselnd. Z. Z. sehr schlecht. Rumination ungestört.

Flotzmaul kühl, aber gut betaut. Die rechte obere Flanke eingesunken, die linke leicht tympanitisch. Panseninhalt derb elastisch. Bewegungen gut, doch mangelhafte Pausierung. Darmgeräusche laut. Kotabsatz häufig in kleinen Mengen, wobei durch den in bogenförmigem Strahle abgesetzte Darminhalt die Hintergliedmaßen usw. beschmutzt werden. Der Kot selbst ist gelblich, dünn, wässerig, mit vielen Gasblasen durchsetzt; sehr übler Geruch; Reaktion schwach alkalisch.

Starkes Drängen und Pressen beim Touchieren per Rektum. Rektalschleimhaut ödematös, aufgelockert.

Im Abstrich aus der Mastdarmschleimhaut sind keine säurefesten Bakterien nachweisbar.

Schlachtung infolge schlechtem Ernährungszustand angeraten.

Sektion (1. November 1907): Kadaver in stark abgemagertem Ernährungszustand. Blut sehr blaß. Fettpolster beinahe gänzlich geschwunden.

Der ganze Dünndarm ist makroskopisch stark verändert, auffallend jedoch nur im Ileum, während im Duodenum und Jejunum kranke. bläulichgelbe, dicke Darmpartien mit stahlgrauen, gesunden Abschnitten abwechseln. Im Blinddarm fehlen diese Veränderungen plötzlicher. Sie treten dann in den Endpartien des Colons als kleine wulstartige Erhabenheiten der sonst normalen Schleimhaut wieder auf. Man würde demgemäß den Dickdarm für beinahe gesund erklären, wenn man nicht durch frühere Fälle auf diese Abnormität hingewiesen worden wäre. Die Schleimhaut ist in den erkrankten Partien um das fünffache verdickt, trägt Längs- und Querfalten und zeigt leichte Pigmentierung und stellenweise Hyperämien. Unter einer zähen, schlickerigen Schleimschicht findet man glatte Faltenkämme. Nirgends Knötchen oder Geschwüre. Einige rissige Stellen finden sich am Grunde der Falten.

Die Mesenterialdrüsen sind fast gar nicht vergrößert; dabei aber leicht saftig.

In den Portaldrüsen zwei kleine tuberkulöse Käseherde. Leber 5.600 kg. Kapsel glatt und glänzend. In den Pleurasäcken etwas wenig seröse Flüssigkeit. Eine Bronchialdrüse hühnereigroß, fast gänzlich verkalkt.

Die Pleura Pulmonalis des rechten vorderen Lungenlappens dunkelmatt pigmentiert, mit leichtem Zottenbesatz; unter denselben finden sich verkäste,



oft auch verkalkte, erbsen-, nußgroße tuberkulöse Herde. Zwei kleine mehr zentral gelegene Knoten finden sich abgekapselt in dem mittleren linken Lungenlappen.

Nirgends findet sich frische Tuberkulose oder sonstige tuberkulöse Veränderungen der Körperlymphdrüsen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum und des Ileum. Beginennde Hypertrophie im Colon. Lymphadenitis der Mesenterialdrüsen. Lobulär Tuberkulose des vorderen rechten und des mittleren linken Lungenlappens; Tuberkulose einer Bronchialdrüse. — Anämie.

Mikroskopischer Befund: Darm- und Mesenterial-Abstriche enthalten nach der Tuberkelbazillenmethode gefärbt, sehr kleine, $1^1/_2$—2 μ lange Stäbchen, die oft in Haufen oder in charakteristischen Gruppen liegen. In den Mesenterialdrüsen Mischinfektion mit Kokken und Colibazillen.

Histologischer Befund: Schnitte durch das Duodenum und durch das Ileum ergeben eine Mucosadicke von 800 μ, Submucosa 350 μ, d. h. Dicke der Muskularesdicke 1 mm, der Serosa 250 μ.

Zotten meistenteils geknickt, umgebogen, verunstaltet. Epithel fehlt vollkommen. Zentralkanal sehr weit, oft mit retrahiertem Gewebeschollen, in denen sich große, platte, polygonale Zellen finden. Zwischen und oberhalb der LIEBERKÜHN'schen Drüsen sieht man strangartige Haufen von großen, unregelmäßigen Epitheloidzellen. Riesenzellen fehlen vollkommen. Die LIEBERKÜHN'sche Drüsen sind grade, normal, etwas auseinandergerückt.

In der Submucosa, an der Spitze der Faltenkämme, 160 μ große Lymphzellennester mit vereinzelten, vorwiegend runden, platten Zellen. Die Kerne dieser Zellen sind groß und schlecht färbbar (Epitheloidzellen). — Blutgefäße der Submucosa eng. Die Serosa besteht aus lockerem Bindegewebe, weiten Lymphgefäßspalten und kleinzelliger Infiltration.

In den Mesenterialdrüsen fehlen die gewohnten Veränderungen.

In dem Gewebe mit Epitheloidenzellen findet man mit Hilfe der ZIEHL-NEELSEN'schen Färbung kurze Bazillen, die dem Zellprotoplasma einverleibt oder vereinzelt angelagert sind.

Im Schnitte durch die tuberkulös veränderten Portaldrüsen sieht man sehr wenige lange, feine Stäbchen am Rande eines 5 mm großen, zentralverkästen, durch eine 90 μ dicke Bindegewebskapsel abgetrennten Knotens. Das angrenzende Lymphdrüsengewebe ist eng (9—10 Stück pro Gesichtsfeld) mit Riesenzellen durchsetzt. Größe der Riesenzellen 100—120 μ Flächendurchmesser und durchschnittlich 10—20 Kerne, oft 1—2 Tuberkelbazillen enthaltend. Die Epitheloidzellen sind sehr selten.

Fall 15.

(Nach Angaben des Kollegen B.)

7 Jahre alte Simmenthaler Kuh, in schlechtem Ernährungszustand; ca. 400 kg schwer, unträchtig seit Februar 1908.

Die sonst gesunde Kuh leidet seit ca. 2 Jahren an einem Darmkatarrh, der bald sistiert, bald wieder von neuem auftritt. Die jeweils eingeleitete Behandlung war nur von vorübergehendem Erfolg. Vor ca. 10 Tagen stellte sich ein neues, überaus heftiges Rezidiv ein, nachdem der Durchfall schon kurz post partum im Februar 1908 wieder aufgetreten war.



Status (Bern, den 26. Mai 1908): Allgemeinbefinden nicht wesentlich getrübt. Rektaltemperatur 38.7° C; Zahl der Pulse 57—60; Atemzüge 16 pro Minute; sehr mittelmäßiger Ernährungszustand. Bugdrüsen beidseitig leicht geschwollen. Haut sehr derb, ledrig, gut in Falten legbar. Haare trocken, glanzlos. Schleimhäute blaß, nur stellenweise ramifizierte Rötung.

Zirkulationsapparat normal.

Atmung leicht oberflächlich, mehr abdominell. Spontaner trockener Husten ziemlich häufig während der Futteraufnahme, sonst selten. Auf beiden Lungenflügeln vermehrtes Vesikuläratmen. Freßlust sehr wechselnd, zurzeit vermindert. Rumination ebenfalls vermindert und kurz. Obere Flanken eingesunken. Bauchdecken leicht gespannt, jedoch nicht druckempfindlich. Panseninhalt derb elastisch. Peristaltik träge und verkürzt. Darmgeräusche laut und kontinuierlich. Kotabsatz vermehrt, Kot wässerig, mit viel Gasblasen durchsetzt, überaus übelriechend, grünlichgelb, mit viel festen Bestandteilen. Euter klein, schlaff; Sekretion stark vermindert. Rektalschleimhaut sammetartig. Kein Drängen nach dem Touchieren.

Die mikroskopische Untersuchung des Kotes (im veterinär-pathologischen Institut während meiner Abwesenheit ausgeführt) konnte keine säurefesten Stäbchen nachweisen.

Diagnose: Chronischer, hypertrophischer Darmkatarrh und Lungentuberkulose.

Sektion (2. Juni 1908 in U.), Kollege B.: Jejunum normal, Ileum verdickt, geschwollen, blaß gelbrot. Starke Faltenbildung, an der Oberfläche weiß, rissig, relativ trocken; keine Kapillarblutungen. Anfangsteil des Rektum stark pigmentiert, hohe Längsfalten, Schleimhaut um das 3—4 fache verdickt. Sonst sind die Mägen und die andern Darmabschnitte vollkommen normal. Mesenterialdrüsen vergrößert, daumendick, sehr feucht; in etwa 6 Drüsen findet man 1—3 mm große, gelbe verkalkte, abgekapselte Tuberkelknoten. Nur in 2 Drüsen ganz frische, schwach käsige Herde.

Leber, Milz und Nieren normal, die zugehörigen Lymphdrüsen makroskopisch ohne nachweisbare tuberkulöse Veränderungen.

Linke Lunge kollabiert. An der Oberfläche zahllose, meist transparente, teils verkäste Tuberkel. Die Knötchen im Mittellappen und in den vorderen Partien des Oberlappens, ohne roten Hof, sind etwas größer als im Unterlappen. Das dazwischenliegende Gewebe narbig eingezogen. Auf der Schnittfläche zahlreiche, gegen die Spitze hin dichter stehende, graue miliare und submiliare Tuberkel. Das Lungengewebe zwischen den Knötchen blutreich, glatt glänzend, völlig komprimierbar.

Rechte Lunge, mittleres Volumen, Pleura nur an der Spitze wie links verändert, auch ist das Lungengewebe nur vereinzelt mit Miliartuberkeln durchsetzt.

Bronchialschleimhaut stark hyperämisch injiziert.

Bronchialdrüsen geschwollen, ohne Tuberkel. Linke Mediastinaldrüse mit frisch etablierten grauen Knötchen durchsetzt.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh des Ileum und des Rectum. Tuberkulose der Mesenterialdrüsen. Miliartuberkulose der Lungen und der linken Mediastinaldrüse.

Bakterioskopischer Befund: Die Bakterien, die sowohl in der verdickten Darmschleimhaut als auch in den feuchten Mesenterialdrüsen nachgewiesen werden, können sowohl mit Bezug auf Säureresistenz, Lagerung, Größe



und Form, sowie auch hinsichtlich ihres verhältnismäßig seltenen Vorkommens kaum von echten Tuberkelbazillen unterschieden werden, die aus dem Käse der Mesenterialdrüsen oder aus dem Lungengewebe gewonnen werden. Da das Material schon leicht faulig zersetzt ist, findet man daneben viele teils grampositive, teils negative Stäbchen, Kokken und Streptokokken. — Impfversuche.

Zur näheren histologischen Untersuchung und zu Impfversuchen gelangt nur ein noch einigermaßen gut erhaltenes Stück Rektalschleimhaut.

Das schlecht konservierte Stück eignet sich nur zu folgenden. groben Feststellungen: Mucosadicke 1.2 mm; Submucosa 100—140 μ; Faltenkammhöhe 3.6 mm; Epithel nur noch ganz vereinzelt erhalten, doch nirgends findet man geringere Tinktionsfähigkeit der Gewebsschichten, die unter dem Epithel liegen.

Blutgefäße des leukozytenreichen, interglandulären Bindegewebes sehr weit und prall gefüllt mit Leukozyten, daneben liegen große, echte Riesenzellen mit 18—28 Kernen, selten nur 1—2 Epitheloidzellen. Darmeigendrüsen normal in ihrer Nähe ziemlich viel azidophile Zellen.

Submucosa kleinzellig infiltriert, sonst normal.

Bei der Färbung nach Ziehl-Neelsen findet man in Übersichtspräparaten die Riesenzellen als schöne, rote, leicht granulierte Klumpen, die in großer Menge die säurefesten Bazillen enthalten. Die Verteilung ist auf die Riesenzellen beschränkt.

Fall 16.

Im Schlachthaus B. kommt am 5. August 1908 eine 4jährige Simmenthaler Kuh, Gelbscheck, aus dem Kanton Aargau (laut Gesundheitsschein (?)) zur Schlachtung. Der Besitzer hat die Kuh dem Händler wegen einem „chronischen Darmleiden" verkauft. Über die klinischen Symptome und über die Behandlung konnte nichts näheres erhoben werden.

Sektion (5. August 1908 morgens 9 h): Mittelgroßer Kadaver in schlechtem Ernährungszustand. Fettpolster sehr gering. Fleisch blaß und feucht. Hämoglobingehalt des Blutes 54 Proz. Gowers Sahli. In der Bauchhöhle etwa 20 cm einer serösen Flüssigkeit. Labmagen groß, etwas starre Wandungen. Serosa leicht gerötet, stellenweise zottig. Schleimhaut sulzig verquollen. Falten undurchsichtig in Wulstform von 6 cm Länge hervorragend. Auf den schlotterigen Partien blutige Flecken. An 2 Stellen größere Defekte von 4 cm Durchmesser und etwa $^1/_2$ mm Tiefe. Die Substanzverluste sind hochrot und heben sich von den gelblich-weißen Falten gut ab.

Duodenum ist 46.9 m lang und in dieser ganzen Ausdehnung 6 cm breit. Starke Kontraktion, Wandungen derb, gelblich rot verfärbt, mit stark injizierten Serosagefäßen. Serosa am Gekröseansatz stark faserig und zottig. Die Peyer'schen Plaques sind nirgends makroskopisch sichtbar. Die Wandungen sind nicht gleichmäßig kontrahiert und lassen starke Faltung der Mucosa von außen erkennen. Die Schleimhaut ist stark verdickt, sie mißt 4—5 mm. Die Falten sind in große Längsfaltenkämme von einer Höhe von 8—10 mm gelegt, die unter sich wieder durch brückenartige Querfalten verbunden sind. Die Faltenkammbreite beträgt durchschnittlich 7 mm. Die Falten sind nicht verstreichbar und im ganzen Dünndarm mit einem gelblich-bräunlichen, erbsmusähnlichen, stark schlickerigen Chymusschleim bedeckt. Unter diesem Schleim erscheint die Schleimhaut ähnlich einem aufgewickelten, grobgeflochtenen Tau oder wie ein grobfaseriger Astrachanpelz. Die Falten sind gelblichrot-weiß, auf den Kuppen leicht kapillär injiziert. Im Grunde der Falten



erscheint die Mucosa stark borkig und rissig; nirgends findet man größere Substanzverluste oder Knötchen. Die Blutungsfleckchen auf den Faltenkämmen sind schön rot gefärbt. Nur in einer Ausdehnung von $^1/_2$ m ist das Ileum leicht pigmentiert. Keine Peyer'schen Plaques in der diffusen Verdickung sichtbar.

Ileo-Coecalklappe leicht geschwollen; auf der Ileumseite weiß, auf der Coecumseite schiefergrau pigmentiert, mehrere punktförmige Blutungen ohne Substanzverluste. Im Coecum ziemlich viel dünnflüssiger, gelblich-grünlichen schlechtverdauter Futterbrei. Serosaüberzug glatt. Die Schleimhaut in ihrer ganzen Ausdehnung stark gequollen, mit Ausnahme von 210 cm langen Flecken, die bräunlich-gelben Grundton besitzen und stark grünlich-grau pigmentiert sind. Auf diesem Untergrund heben sich die 11 mm hohen Faltenkämme mit $^3/_4$ mm dicker Schleimhaut und schwarzer Pigmentation schön hervor. Diese schwarzen Falten durchziehen die ganze Schleimhaut netzartig, stellenweise ganz elfenbein-schwarzähnlich verfärbt. An einigen Kämmen findet man auch frische Kapillarblutungen, die selbst wieder von helleren Flecken und Streifen durchzogen sind. Die Lymphdrüse an der Ileo-Coecalklappe stark vergrößert, sehr saftig und markig gequollen.

Das Colon ist in einer Länge von 8 m nicht verdickt. Die letzten 80 cm vor dem Übergang in den Mastdarm zeigen auf der Schleimhaut stellenweise längliche Verdickungen der Falten. Die Verdickungen der Faltenkämme sind vereinzelt; selten sieht man sie in Gruppen von 3 oder 4 dicht nebeneinander. An diesen Stellen ist die Schleimhaut auch schiefergrau, scharf begrenzt von der gesunden, gelblichen Colonschleimhaut.

Der Mastdarm, 50 cm lang, ist in seinem Endteil stark verdickt. Die Falten haben die gleiche Höhe und Wulstung wie im Ileum, nur daß sie schwarz pigmentiert sind. Die Serosa ist uneben und zottig.

Die Mesenteriallymphdrüsen sind vergrößert, aus dem Gekrösefett gut hervorragend. Einige sind stark durchfeuchtet, einige wieder klein und relativ trocken. Die Markstränge springen als gelbliche Stränge aus dem pigmentierten Bindegewebe hervor und erscheinen auf den ersten Blick als carcinomartige Metastasenbestandteile. Eine Lymphdrüse von $4^1/_2$ cm Breite und 5 cm Länge hat an der breitesten Stelle ein kirschkerngroßes, gelblich strahliges Verkäsungsknötchen, das scharf von dem Drüsengewebe abgegrenzt ist. In einer Drüse von 9 cm Länge und 4 cm Breite findet man in der Rinde 2 Käseknoten und im Mark einen stark bindegewebig abgekapselten, schön verkalkten Tuberkelknoten; in der bindegewebigen Kapsel leichte Kapillarblutungen.

Leber 5.400 kg. Serosa teilweise verdickt. Oberfläche stellenweise höckerig. Im oberen Rand des rechten Lappens ein nußgroßer, bindegewebig abgegrenzter, tuberkulöser Herd, verkäst, im Zentrum eitrig eingeschmolzen. Die Portaldrüsen klein. In einer Drüse ein stecknadelkopfgroßer, frischer tuberkulöser Herd.

Schnittfläche der Leber blutreich.

Milz ziemlich derb. Kapsel glatt. Pulpa dunkel und von normaler Konsistenz. Linke Niere: Kapsel gut ablösbar. Nierenbecken etwas weit; rechte Niere etwas kleiner, sonst wie links.

Rechte Lunge von mittlerem Volumen. Pleura am mittleren Lappen etwas faserig und matt, sonst glänzend und glatt. Am dorsalen stumpfen Rand, ungefähr in der Mitte des Lappens, ein kleiner tuberkulöser Herd. An der Zwerchfellfläche narbige Einziehungen. In dem Grundgewebe ein kleiner, verkalkter und mit einer bindegewebigen Kapsel versehener Herd. Lungengewebe sonst blutreich, glatt und glänzend, völlig komprimierbar.

Linke Lunge von mittlerem Volumen, aber etwas geringerem Luftgehalt. Pleura pulmonalis des Spitzenlappens trägt dichtstehende, graue, transparente, miliare Tuberkel.

Schnittfläche: Im Mittellappen ein 3 cm großer Echinococcus polymorphus; im Unterlappen 6 haselnußgroße verkäste Tuberkel. Lungengewebe sonst wie rechts. Bronchialschleimhaut leicht injiziert.

Linke und rechte Bronchialdrüsen 4 cm lang verkäst. Weitere Bronchialdrüsen stark vergrößert (2, 3, 5 und 7 cm lang) und verkäst.

Rechte Mediastinaldrüse 4 cm breit und 11 cm lang hyperämisch und verkäst. Uterus klein, ohne Inhalt. Muttermund geschlossen. Im linken Ovarium 2 große, dünnwandige Zysten. Am rechten Ovarium viele kleine Zysten und ein zum Teil resorbiertes Corpus luteum, Bug- und Kniefaltendrüsen klein.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Labmagenödem; Darmhypertrophie des Jejunum, des Ileum, des Coecum und des Rektum. Beginnende Hypertrophie in den hintern Colonpartien. Lymphadenitis der Gekrösdrüsen. Tuberkulose von 2 Mesenterialdrüsen, Tuberkulose der Portaldrüsen und der Leber; käsige Lobulär-Tuberkulose der linken Lunge. Miliartuberkulose der Pleura costalis links. Tuberkelknoten in der rechten Lunge; Tuberkulose der Bronchial- und Mediastinaldrüsen.

Histologische Untersuchung:

Schnitte durch die **Labmagenschleimhaut** ergeben eine Mucosadicke von 1066—1250 μ; Epithel erhalten, scheint aber stellenweise stark von einer Schicht elastischer Fasern unterstützt zu werden. Stratum glandulare überall gelockert, weite Lymphspalten drängen die Endschläuche der Drüsen auseinander. Zwischen hinein ziehen große, stark gefüllte Kapillargefäße, die sich unter dem Epithel stark verästeln. An mehreren Stellen findet man infolge Blutaustritt eine reaktive Leukozytenansammlung. Das sezernierende Drüsenepithel normal, Mangel an Belegzellen ist nicht gerade auffällig. Die Submucosa enthält sehr weite Blutgefäße, auch hier sind die Lymphmaschen gelockert.

Duodenum: Hat eine Mucosadicke von 2.2 mm; Faltenhöhe 2—5.0 mm; Submucosa 140—190 μ dick; Epithel sehr gut erhalten; etwas niedriger; reich an Becherzellen. Zotten zackenförmig, plump, kuppenartig, nur in den Faltengründen elegant fingerförmig, mit schöner Halsbildung und weitem Zentrallymphkanal. Oft sind 2—3 Zottenspitzen verschmolzen und nur noch die Epithellagen deuten darauf hin, daß hier eine Vereinigung stattgefunden hat. Auf den Kuppen sind sie häufig, warzenartig und plattgedrückt. Das reticuläre Zottengewebe ist arm an Leukozyten, während das interglanduläre Bindegewebe eng besetzt mit Rundzellen erscheint. In den Zottenköpfen im Zentralkanal oder demselben angelagert findet man Nester von Epitheloid- und Riesenzellen, die letztern sind überaus selten und dann haben sie nur 12—15 Kerne und nicht das gewohnte imposante Aussehen. Diese Gruppen haben einen Durchmesser von 100—250 μ zu 200—400 μ. Sehr selten findet eine strangartige Ausdehnung dieser Nester in das interglanduläre Gewebe statt, denn auffällig ist hier die Leukozytenwallbildung um die Epitheloidzellennester; sehr markant erscheinen da die blaugefärbten, polygonalen Zellen aus den dunkeln Rundzellenhaufen. Subepithelial findet man die Blutgefäße als weite, in Van Gieson-Präparaten zitronengelb gekörnte Hohlräume, die deutlich verfolgbare Kommunikationen mit den weiten Submucosaarterien und -Venen aufweisen. Die Lieberkühn'schen Drüsen intakt; Ausführungsgänge derselben und



der BRUNNER'schen Drüsen manchmal etwas gedrückt. Das sezernierende Epithel enthält viel Becherzellen und Leukozyten; Eosinophile Zellen selten.

Am Rande der Muscularis mucosae, die normal erscheint, liegen in der Submucosa streifenförmig angelagert Leukozyten, sonst sind die Submucosa und die BRUNNER'schen Drüsen normal.

Bazillenreichtum ist charakterisiert durch das Bild; die Zottenspitzen stellen bei ZIEHL-NEELSEN'scher Färbung dunkelrote kompakte Nester dar, die kuppelförmig vom Epithel überzogen sind. Bei den fingerförmigen Villi bilden sie einen roten Zylinder, der sich subepithelial gegen die Drüsen zieht.

Ileum (Jejunum ganz gleich): Mucosadicke 1300—1500 μ; Submucosa 1800—2500 μ, Faltenkammhöhe 3—5 mm; Zotten 100—150 μ hoch.

Zotten keulenartig, glockenförmig, abgerundet, mit breiter Basis, auf den Kuppen oft verschmolzen und bilden dann eine gleichmäßige, leicht gekerbte Schicht. Nirgends fehlt das Epithel, wo nicht nachweislich infolge roher Manipulationen dasselbe mechanisch entfernt wurde. Nie Becherzellen. Blutkapillaren oft weit und prall gefüllt. Das retikuläre Bindegewebe der Zotten ist nicht reich an lymphoiden Elementen, dagegen beginnt an der Zottenbasis jedes Villi die Bildung eines großzelligen Granulationsgewebes, das sich nach abwärts zwischen die Drüsen drängt, die Muscularis mucosae durchbricht und in die Grundsubstanz der Submucosa eindringt. Die Endschläuche der LIEBERKÜHN'schen Drüsen selbst sind in einer 300—450 μ dicken Schicht von der Muscularis mucosae durch das gleiche Gewebe weggehoben. Um die Drüsenkrypten ist die Rundzelleninfiltration sehr stark. Lymphspalten in dem Gewebe, das aus elastischen Fasern, Muskelfasern und Bindegewebe besteht, sehr weit. In dem Granulationsgewebe sind die Riesenzellen sehr selten, dagegen sind die flachen, leicht vakuolisierten Protoplasmaplatten mit ihren bläschenförmigen, chromatinarmen Kernen sehr gut ausgeprägt. Nirgends findet man in diesen Nestern regressive Metamorphosen. In den Faltenbuchten fehlen die Epitheloidzellen, in dem interglandulären Bindegewebe dagegen sind eng begrenzte Gruppen von Rundzellen und Lymphozyten vorhanden.

Die LIEBERKÜHN'schen Drüsen sind nur noch in Überresten vorhanden, sehr selten stehen sie noch eng aneinandergedrängt. Das Epithel ist reich an Becherzellen, scheint aber im übrigen normal zu sein.

Die Submucosa ist mächtig verdickt und besteht aus einem homogonen Granulationsgewebe, d. h. in feine Fasern elastischen Gewebes als Überreste der Submucosa findet man eingebettet die bekannten Epitheloidzellen. Sehr selten ist die Lagerung von Rundzellennestern unterbrochen. Nur noch auf der Muscularis des Darmes liegen kleine Faserstreifen der Submucosa, darin sind die Blutgefäße sehr weit. Die eosinophilen Zellen sind hier etwas reichlicher.

In der Mucosa ist die Verteilung der Bazillen auf die Epitheloidzellen eine bedeutend mächtigere; in der Submucosa liegen sie viel lockerer in den einzelnen Zellen, nur vereinzelt sind die eingestreuten, kleinen Epitheloidzellen ganz vollgestopft. Die Zellenspitzen sind am reichlichsten besetzt.

Colon: Mucosa 700—750 μ dick, Submucosa 800—1290 μ dick. Drüsen gut erhalten, stellenweise etwas von der Muscularis abgedrängt, sonst normal. Epithel reich an Becherzellen. Epitheloidzellen drängen sich in Zylinderschichtung vom Epithel aus zwischen die Drüsen, sie liegen da meist in 1—10-Zahl. Submucosa in den Falten, wo eine Faltenverdickung beobachtet wurde, sehr stark verdickt, es entstehen dann ähnliche Verhältnisse wie beim Dünndarm. Ein bindegewebiger Strang scheint das hindernde Organ zum Vor-

dringen der Epitheloidzellen in die Muscularis zu sein. Blutgefäße in der Mucosa sehr weit, als gutgefärbte, gekörnte Stränge sichtbar. Stellenweise findet man Blutpigment und resorbierende Zellen.

Mastdarm: Mucosa 1.0—1.2 μ dick, Submucosa 800—1000 μ dick; Faltenkammhöhe bis zu 10 mm. Epithel erhalten, reich an Becherzellen, subepithelial weite Blut- und Lymphgefäße, etwas Pigment, Drüsen gut erhalten, selten stark auseinander, um so mehr aber durch Epitheloidzellen von der Muscularis-gedrängt; kleine Lymphozytennester sind selten, der Streifen ist 160 μ breit. Submucosa besteht aus Faserwerk und Epitheloidzellen. Sehr viel Bindegewebe und starke Muskelzüge der inneren zirkulären Muskelschicht dringen in die Faltenkämme. Serosa nicht verändert. Das intermuskuläre Bindegewebe der Muscularis stellenweise kleinzellig infiltriert. Die Epitheloidzellen, die die Darmeigendrüsen umlagern, sind vereinzelt reich an Bazillen, während die Mehrzahl der polygonalen Zellen nur wenige Exemplare enthalten. Submucosa weist das gleiche Bild auf.

Die Mesenterialdrüsen enthalten schalenartig die Rindenknoten umgebend ein Gewebe, das mit demjenigen der Darmwand identisch ist. Häufig findet man auch vollgepfropfte Zellen in den Lymphknoten der Zentralpartien. Nester von Epitheloidzellen sind aber dort sehr selten

Die Pigmentierung besteht aus feinen kleinen Körnern, die an chromatophoren Zellen gelagert sind und entlang der Markstränge die Lymphdrüsen durchziehen, vereinzelt trifft man dort eosinophile Zellen. Kleine endothelartige Zellen mit Bazillen sind häufig, es brauchen nicht immer große Epitheloidzellen zu sein.

Fall 17a.

Journal des Veterinär-pathologischen Institutes Bern. Sektion einer Kuh, die seit einiger Zeit an Magendarmkatarrh und an Schlingbeschwerden litt.

Sektionsbefund (16. August 1893): Kadaver in gutem Ernährungszustand. In der Maulhöhle und in den Vormägen keine Veränderungen. Schleimhaut des Labmagens so hochgradig ödematös, daß die Falten in Form von dicken, schlotterigen, durchsichtigen Wülsten in das Lumen des Organes hineinragen. Schleimhaut blaß.

An etwa 30 Stellen kommen hellrote, rundliche, 1 cm breite Flecken vor, welche im Zentrum hier und da eine leichte Substanzverlust-Erosion zeigen. Bauchfellüberzug normal. Jejunum normal. Ileum kontrahiert, derb, von blaßroter Farbe. Auf der Schleimhaut bemerkt man im vordern Abschnitte eine Schwellung und Verdickung der Peyer'schen Haufen, welche in der Mitte außerdem geschwürig zerfallen sind.

Der hinterste Teil des Ileums zeigt auf die Länge von 4 m eine auf die ganze Fläche sich erstreckende Verdickung der Schleimhaut um das zwei- bis vierfache. Die Oberfläche ist weiß, rissig, borkig, relativ trocken.

An manchen Orten kommen kleine, leichte Geschwüre vor.

Peritonealer Überzug, uneben, zottig, durch bindegewebige Neubildung; Ileo-coecalklappe verdickt. Im Blinddarm bemerkt man zahlreiche rundliche $^1/_2$—1 cm breite, erhabene Verdickungen der Schleimhaut, mit ebenfalls unebener borkiger Oberfläche und kleinen leichten Geschwüren.

Colon und Rektum wenig verändert. Mesenterialdrüsen etwas groß, aber doch nicht merklich verschwollen. In einer Drüse zwei hirsekorngroße, käsige Tuberkelherde. Milz, Leber, Nieren normal. In der Leber mehrere Exemplare



von Distomum hepaticum. Bronchialdrüsen stark vergrößert, mit käsigen, zum Teil bereits verkalkten Tuberkelherden. In der Lunge einige kleine, verkäste Tuberkelknoten.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Labmagenödem, hypertrophischer Darmkatarrh des Ileum und der Ileo-coecalklappe, beginnende Hypertrophie im Coecum. Lymphadenitis der Mesenterialdrüsen. Lobulärtuberkulose der Lunge. Tuberkulose der Bronchial- und zweier Mesenterialdrüsen. — Distomatose.

Histologischer Befund: Schnitte durch die Darmschleimhaut zeigen eine erhebliche Infiltration mit Rundzellen. Die seltenen Drüsen, vielfach nur noch am Grunde erhalten, manchmal in Cysten umgewandelt (Enteritis-atrophica cystica). An der Oberfläche ist nur noch das Bindegewebe vorhanden, das leicht nekrotisch zerfallen ist.

In den Epitheloidzellen viele nach Gram- und Tuberkelbazillenfärbung erkenntliche, kleine, kurze, dicke Stäbchen.

Fall 17b.

Im gleichen Stall, aus welchem die vorhin erwähnte Kuh stammte, erkrankte ein anderes Tier, in dessen Fäzes die kurzen, dicken, säurefesten in Haufen liegenden Bazillen nachzuweisen waren. Leider wurde die zweijährige Kuh ohne mein Wissen geschlachtet, sodaß ich nur die Krankengeschichte hier anfügen kann.

Anamnese: Das Tier wurde diesen Sommer auf einer guten freiburgischen Wiese gesömmert und zeigte seither einen chronischen Darmkatarrh, der auch beim Übergang zur Dürrfütterung nicht sistierte. Ferner hat das Rind auch sogenannten „Berghusten“ mit ins Tal gebracht. Das Tier ist noch unträchtig.

Status (15. November 1906): Allgemeinbefinden nicht wesentlich getrübt, lebhaftes Ohrenspiel. Pulszahl 80; Atemzüge 22—25; Rektaltemperatur 39.1° Ohren und Hörner warm. Die Augen etwas zurückgefallen. Kräftezustand ist noch ein guter. Die Bug- und Kniefaltenlymphdrüsen sind etwas geschwollen, ebenso die Lymphdrüsen hinter der Schulter. Haut und Haar ist schlecht. Die Haut knackend, derb, lederbündig, bildet beim Abheben bleibende Falten. Das Haarkleid struppig, glanzlos. Herztätigkeit normal. Maul und Scheidenschleimhaut normal rosarot. Außer dem Husten ist sonst nichts Abnormes zu bemerken. Freßlust gut, Rumination ebenfalls vorhanden. Flotzmaul betaut. Etwas starkes Speicheln. Maulhöhle intakt, ebenso das Gebiß. Die linke obere Flanke nicht eingefallen. Die Bauchdecken sind gespannt. Pansenperistaltik in normaler Stärke und Vollständigkeit vorhanden. Der Kot ist dünnbreiig, wässerig, schlecht verdaut und intensiv stinkend.

Beim Touchieren per Rektum ist auffällig die sammtige Beschaffenheit der Schleimhaut. Sie ist stark aufgequollen, gelockert und weich anzufühlen.

Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh.

In Betracht käme ferner: Strongylose, Coccidiose, doch kommen diese Darmerkrankungen in hiesiger Gegend selten vor.

Fall 18.

Journal des Veterinär-pathologischen Institutes Bern. Eingesandt wurden Hüft- und Blinddarm einer ca. 4 Jahre alten Kuh, welche vor 3—4 Monaten



an chronischer Dünndarmentzündung erkrankt war. Die beigefügten Angaben hatten folgenden Wortlaut:

„Es ist dies ein typischer Fall von den im Oberlande häufig vorkommenden „Dünnmistern“, welche bei vollständiger Fieberlosigkeit und meist leicht verminderter Freßlust mehr oder weniger rapid bis zum Gerippe abmagern, und meist unheilbar sind. An keinem Organ haben sich pathologische Veränderungen vorgefunden, mit Ausnahme von Dünn- und Blinddarm. Der Dünndarm zeigt im ganzen Verlaufe die gleichen Veränderungen wie gesandtes Stück Hüftdarm. Der Dickdarm sieht im weiteren Verlaufe normal aus. Der Schaden, unter welchem die oberländischen Viehbesitzer infolge dieser Krankheit zu leiden haben, ist ein ganz bedeutender“.

Sektionsbefund (29. Mai 1906): In den letzten drei Metern des Dünndarmes viel Inhalt, aus einem dünnen, grünen Futterbrei bestehend. Im Blinddarm derselbe Inhalt. Peyer'sche Plaques sehr groß, aber vertieft. Ihre Schleimhaut die Ähnlichkeit mit Nekrose besitzt.

Große lange Streifen von der Blinddarmschleimhaut am großen Bogen, die wie Peyer'sche Plaques aussehen, entsprechen einer Veränderung der Schleimhaut durch Nekrose.

Die Zellen der Mucosa sind mit kleinen Stäbchen gefüllt, die sich am besten nach Ziehl-Neelsen farben; dazwischen größere Stäbchen (Malignes Ödem).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh des Ileum und Coecum.

Histologischer Befund: Ergänzungsweise konnte ich noch an vorhandenen Schnitten das Fehlen von Riesenzellen konstatieren. Die anderen Gewebsverschiedenheiten entsprachen so ziemlich dem bekannten Bild. Schnitte durch die veränderten Partien des Coecums ergaben einen Mangel von Krypten, starke Abstoßung von interglandulären, sehr leukozytenreichen Grundgewebe. Erweiterung der Blutgefäße, Blutpigmentbildung, wobei die Eisenreaktion sehr gut gelingt. Vereinzelt findet man Gruppen mit Epitheloidzellen, die von Bazillen vollgepfropft erscheinen. Diese Zellen stehen oft mit den Solitärfollikeln, die hier stark vergrößert sind, in enger Verbindung, indem sie strangartig entlang der Lymphbahnen den Lymphozytenhaufen sich nähern. Daß wir es hier mit Endothelzellen zu tun haben, ist sehr einleuchtend. Die Submucosa ist häufig von Leukozytennestern durchsetzt.

Fall 19.

Journal des veterinär-pathologischen Institutes in Bern.

Sektionsbefund (1895): Kadaver einer Kuh in gutem Ernährungszustand.

Bedeutende ödematöse Schwellung im Kehlgang, die in einer serösen Durchtränkung des sublingualen Binde- und des Fettgewebes besteht.

Auf der Pleura ausgebreitete, grobkörnige, tuberkulöse Neubildungen von grauer und gelber Farbe mit hyperämischen Streifen, welche ein Verwachsen der Lunge mit der Rippenwand bedingen. In der Lunge nur einige nußgroße, rote pneumonische Herde mit zahlreichen gelben, eingelagerten Knötchen. Die Bronchialdrüsen etwas vergrößert. Herz normal. Milz, Leber, Nieren dito. In den Mesenterialdrüsen kommen zwei nußgroße verkäste und verkalkte Herde vor. Haube normal. Schleimhaut des Labmagens so stark ödematös, daß die Wülste durchscheinend und schlotterig geworden sind. Am Pylorus ein kleines, 2 mm breites, mit einem Schorfe bedecktes Geschwür. Im Dünndarm



bemerkt man Teile, die mehrere Meter lang eine 3 mm betragende gleichmäßige Verdickung der Schleimhaut aufweisen, welche nur durch schmale Längsbänder von normal dicken Mucosaabschnitten unterbrochen sind. Schleimhaut des Blinddarmes stark pigmentiert, von normaler Dicke. Am hintern Ende des Mastdarmes ist die Schleimhaut ein wenig verändert und zeigt einzelne hyperämische Stellen. Kulturen aus dem Ödemgebiet ergaben eine Art von grampositiven Kokken.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum und des Rektum, Ulcus rotundum der Pylorusgegend. Tuberkulöse Bronchopneumonie, Pleuritis tuberculosa, Tuberkulose der Mesenterialdrüsen.

Histologischer Befund: Dicke der Schleimhaut 2—3 mm, wovon etwas weniger als die Hälfte innerhalb der Muscularis mucosae, während der Rest zwischen Muscularis mucosae und eigentlicher Darmmucosa liegt.

Gegen das Lumen fehlen die Zotten, ebenso fehlt der Epithelüberzug. Von den Lieberkühn'schen Drüsen sind überall noch einige erhalten, doch liegen dieselben weit auseinander. Maße der Schläuche 60—70 mm Länge und 0.9 mm Breite. Dieselben sind zylindrisch, manchmal ausgebuchtet. Das auskleidende Zylinderepithel ist oft becherartig. Höhe der Zylinderzellen 28 μ. Im Lumen manchmal Haufen von Rundzellen.

Der größte Teil des Gewebes wird jedoch gleichmäßig durch polygonale Zellen gebildet von $10-12\ \mu$ Durchmesser, die einen großen Kern von $5-10\ \mu$ aufweisen. Daneben kleine Rundzellen, zum Teil zerstreut, zum Teil in Nestern von 5 mm Durchmesser; wenig Protoplasma um die Kerne. Die Muscularis mucosae wenig verändert, sie zieht sich durch das infektiöse Granulom gleichmäßig hin. Die Muscularis des Darmes scheint ein Damm zu bilden, der nirgends durch das Granulationsgewebe durchbrochen wird.

In den polygonalen Zellen findet man bald wenige, bald große Haufen gelagerter kleinster Bakterien, welche sich nach Gram sehr gut färben, so daß die reichbesetzten Zellen als dunkelblaue Klumpen von ihren Nachbarn sehr deutlich sich abheben. Viele Zellen sind von den Parasiten verschont. In den Rundzellen und in den Epithelien kommen die Bazillen nicht vor. Breite der Mikroorganismen unter 0.5 μ, die Länge gleich oder vielleicht das Doppelte, überhaupt in den Schnitten so gut wie gar nicht festzustellen. Die Bazillen sind in dem Protoplasma, nicht im Kern gelagert. Das Protoplasma der Zellen der Schleimhautoberfläche ist am reichsten mit Bakterien besetzt.

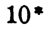
Nimmt man an, daß diese Zellen zuerst ergriffen wurden, so kommt man zu dem Schlusse, daß sich die Zahlen unter dem Einflusse der Bazillen erheblich vergrößert haben.

Ergänzungsweise habe ich feststellen können, daß Riesenzellen vollkommen fehlen, daß die Dicke der Mucosa 1.1 mm beträgt, diejenige der Submucosa bis 1.5 mm und daß die Submucosa ausschließlich aus Epitheloidzellen besteht.

Fall 20.

Journal des veterinär-pathologischen Institutes in Bern.

Sektionsbefund (26. November 1906): Eingeweide eines $1\frac{1}{2}$ Jahre alten Rindes, das wegen chronischem Durchfall geschlachtet werden mußte. Die Enteritis besteht schon seit dem August, also 3—4 Monate, jede Behandlung war erfolglos. Abmagerung bis zum Gerippe Bei Sektion alle Organe





frei von pathologischen Veränderungen bis auf die Dünndarmschleimhaut und den Labmagen.

Schleimhaut des Labmagens geschwollen. Falten etwas verdickt. Mesenterialdrüsen des Dünndarmes etwas groß, ohne käsige Herde, markig geschwollen. Im Dünndarm breiiger Inhalt, Schleimhaut gerötet, besonders die Querfalten. Stellenweise ist der Inhalt schwach blutig. Schleimhaut des Dünndarmes verdickt, glänzend, an andern Orten ist die Schleimhaut blaß und sammetartig.

Pathologische Diagnose: Labmagenödem, hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum; Lymphadenitis der Gekrösedrüsen.

Histologischer Befund: In Schnitten des Labmagens leichte Lockerung der Tunica propria. Magendrüsen auseinandergerückt, verkleinert, verödet, Belegzellen fehlen oder sind nur vereinzelt vorhanden.

In Schnitten durch den Dünndarm gelingt der Nachweis der Bazillen sehr gut. Die Gewebsveränderungen sind die gleichen wie bei Fall 8. — Impfversuch.

Fall 21.

Eineinhalbjähriges Simmenthaler Rind. Seit Ende Januar an einem unstillbaren Durchfall erkrankt. Weder diätetische noch medikamentöse Maßnahmen hatten Erfolg. Das Tier magerte sichtbar ab.

Status (25. Mai 1908): Hochgradig abgemagertes Tier; nur noch Knochen, überzogen von einer derben Haut. Allgemeinbefinden stark getrübt. Depression sehr auffällig. Temperatur: 40.3°; Pulse 88 – 92. Atemzüge: 28—34 pro Minute. Das Rind ist überaus schwach, liegt sehr viel, der Gang ist ganz kraftlos, schwankend und schleppend. Die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blaß, beinahe weiß. Die Haut ist trocken, die Haare sind abstehend und struppig, glanzlos. Entlang der linken Jugularrinne, an der Brustportion des Triels, starke ödematöse Anfüllungen der Haut. Sonst läßt sich die Haut noch abheben, verharrt aber leicht in Faltenbildung.

Die Körperoberfläche ist meistenteils kühl, die Hörner bald kühl, bald warm. Die Augen sind in die Orbita zurückgesunken, die Augenlider leicht ödematös.

Die Herzschläge sind stark pochend; der zweite Ton schwer vom ersten trennbar. Die Perkussionsgrenze scheint nach oben und nach rückwärts leicht erweitert. Beidseitig, sogar durch das Hautödem hindurch beobachtet man positiven Venenpuls. Die Aorta per Rektum gefüllt, ist auffällig wenig gespannt. Die Atemzüge werden rasch und pumpend ausgeführt. Oft bemerkt man reges Nüsternspiel. Auf beiden Lungenhälften ist das Vesikuläratmen verstärkt, oft leicht knarrend. Spontaner Husten besteht nicht.

Die Freßlust ist sehr schlecht. Die Rumination ist ebenfalls unterdrückt, etwa 25 Kieferbewegungen pro bolo. Der Durst soll ein beträchtlicher sein. Das Flotzmaul ist trocken und heiß. Die Maulhöhle auch trocken oder stellenweise mit Schleim bedeckt. Die oberen Flanken sind eingesunken, die Bauchdecken sind druckempfindlich gespannt; an einer Stelle hört man bei Bewegung der Bauchwandung leichtes Plätschern. Der Pansen ist beinahe leer, seine Bewegungen mangelhaft und unterdrückt. Die Darmperistaltik ist laut, aber träge.

Kotabsatz vermindert, Kot wird entweder im Strahle entleert oder er läuft kontinuierlich über Damm und Wurflefzen hinab. Er ist ganz wässerig,



stark mit stecknadelkopfgroßen Bläschen durchsetzt, gelblich-grün und von durchdringend fauligem Geruch.

Die Rektalschleimhaut ist ödematös, sammtartig geschwollen. Nach dem Touchieren zeigt das Tier starkes Drängen und Pressen.

Im Kot können die kleinen, dicken, säurefesten Stäbchen leicht nachgewiesen werden.

Im Harn sehr viel Phosphate, Spuren von Eiweiß. Spezifisches Gewicht 1024.

Diagnose: Hydrämische Kachexie. Anämie infolge chronischem hypertrophischem Darmkatarrh.

Eine Behandlung erschien nutzlos; ich verabredete mit dem Besitzer eine Tuberkulinprüfung. Das Tier wurde aber während meiner Abwesenheit getötet und weil es, wie der Metzger sagte, „ganz mit Brandwasser durchsetzt" gewesen sei, vergraben.

Es ist dies ein Fall, wie er nach der Angabe von Bang im letzten Stadium der Krankheit beobachtet wird. Da in der Schweiz die Viehversicherungen die Tiere mit Durchfällen entschädigen, so gelangen diese Endstadien dem Tierarzt sehr selten zu Gesicht. Es zeigt aber auch dieses Vorgehen der Besitzer, wie wenig den Untersuchungen entgegengekommen wird und daß es überaus schwer ist, klinisch festgelegte Fälle von chronischer Darmhypertrophie später im Sektionsbild festhalten zu können.

Fall 22.

Von Herrn Kollegen Dr. Schn. wurden mir am 4. Juli 1908 verschiedene Leerdarmschlingen samt Gekrösedrüsen und ein Stück Labmagen zugesandt. Die beigefügten Notizen enthielten folgende Angaben über das klinische Bild:

Status: 7 jährige Schwyzer Kuh, braun, ca. 250 kg in magerem Ernährungszustand, leidet an heftigem Durchfall, Fäzes mit kleinen Gasbläschen durchsetzt, allgemeine Decke immer kühl, leichte Tympanitis in der linken Hungergrube, großer Durst. Futteraufnahme wechselnd. Nie Fieber. Magert rasch ab.

Sektionsbefund (Dr. Schn., 3. Juli 1908): Die Labmagenschleimhaut gewaltig ödematös gequollen; die Falten bilden schlotterige Geschwülste. Starke Rötung, stellenweise stecknadelkopfgroße, grau-weiße Erhabenheiten, mit hellen Bläschen, sogenannten Wurmknoten. Oft findet man auch kleine Erosionen. Die Mitte und das Ende des Dünndarmes (Jejunum und vornehmlich Ileum) sind ca. 5 m lang, schlaff, leer, dickwandig, gärulich-gelb verfärbt. Der Gekröseansatz ist ödematös, die Lymphgefäße und vornehmlich die Blutgefäße treten als stark gefüllte Stränge hervor. Die Serosa ist stark faserig, zottig gelockert.

Die Schleimhaut ist von einem erbsmusähnlichen, stark zähen, galligen Schleim bedeckt. Die hohen Längs- und Querfalten mit fleckigen Kapillarblutungen sind sehr charakteristisch. Der Grund der Falten ist leicht borkig. Unter Wasser und bei Lupenbetrachtung fehlen auf den Faltenkämmen die Zöttchen.

Die Mesenterialdrüsen sind stark vergrößert, weich und auf der Schnittfläche sukkulent.

Nirgends ist Tuberkulose makroskopisch nachweisbar.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hochgradiges Labmagenödem; hypertrophischer Darmkatarrh des Jejunum und des Ileum, Lymphadenitis der Gekrösedrüsen.

Mikroskopischer Befund: Im Labmagen (Fundus-Gegend) in den Abstreifungen der Schleimhaut 2 Exemplare von Strongyliden (Strongylus Ostertagi-Stileo). In den zerquetschten Wurmleibern keine Bakterien mehr nachweisbar.

In den Abstrichen aus der Dünndarmschleimhaut und der Mesenterialdrüsen sind nach der Methode von ZIEHL-NEELSEN massenhaft, teils in Haufen teils vereinzelt liegend, kleine, kurze, dicke, säurefeste Bazillen feststellbar.

Schnitte durch das Jejunum ergeben eine Dicke der Mucosa von 2 mm, der Muscularis 90 μ, der Submucosa von 100—500 μ, je nachdem das Granulationsgewebe in die Tiefe gedrungen ist oder nicht. Die Zotten sind nur teilweise noch erhalten, fransenartig, ohne Epithel. Aus den Zellenspitzen wuchert ein Gewebe, das die LIEBERKÜHN'schen Drüsen zur Seite drängt und stellenweise auch kleinzellig infiltriert ist, dasselbe besteht aus Epitheloidzellen. Vereinzelt trifft man dort große Riesenzellen. Das gleiche Gewebe finden wir in der Submucosa, nur fehlen dort Riesenzellen. Dagegen beobachtet man Nester von Rundzellen. Die LIEBERKÜHN'schen Drüsen sind nur noch vereinzelt vorhanden und verlaufen grade.

Gruppen von polygonalen Zellen drängen auch die Endschläuche von der Muscularis mucosae weg. Die Zahl der eosinophilen Zellen ist nicht sehr groß.

In nach speziellen Methoden gefärbten Präparaten sind die Epitheloidzellen der Mucosa sehr reich an Bakterien, derjenigen der Submucosa bedeutend ärmer. Nirgends können Läsionen, wie sie bei der Darmstrongylosis vorkommen, nachgewiesen werden, vorausgesetzt, daß die „indirekten Läsionen", wie sie von BLUNSCHY beschrieben werden, als nicht der Strongylosis eigenartig angesehen und gedeutet werden. Die Veränderungen sind überaus charakteristisch.

Schnitte durch die Mesenterialdrüsen ergeben in dem Lymphsinus Ansammlungen von Epitheloidzellen mit sehr spärlichen Rundzellen untermischt. Riesenzellen findet man nur ganz vereinzelt. Die Epitheloidzellen enthalten auch hier eine große Anzahl von gut färbbaren säurefesten Bakterien. —

Literatur.

JOHNE und FROTHINGHAM, Ein eigentümlicher Fall von Tuberkulose beim Rinde Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin 1895, Bd. 21, S. 438.

D. VAN DER SLUJUS, Generalversammlung der niederländischen Tierärzte in Utrecht 26. u. 27. September 1902.

H. MARKUS, Eine spezifische Darmentzündung des Rindes, wahrscheinlich tuberkulöser Natur. Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin. Neue Folge. Bd. 8. 1904, S. 68.

M. E. LIÉNAUX et VANDEN EECKHOUT, Contribution à l'étude d'une entérite tuberculeuse spéciale et de la diarrhée chronique du bœuf. Annales de méd. vét. février 1905, p. 65, mars 1905, p. 125.

Dieselben, Recherches nouvelles concernant la nature tuberculeuse de l'entérite hypertrophiante diffuse du bœuf. Ibidem, février 1906, p. 84.

M. E. LIÉNAUX, Sur la nature tuberculeuse de l'entérite hypertrophiante diffuse du bœuf; nouvelles expériences. Ibidem, août-septembre 1907, p. 433 und Bullet. de la l'Acad. de méd. de Belgique, 25. mai 1907, t. 21, No. 5, pag. 427.

M. MATHIS, Lésions de la diarrhée chronique des bovidés. Bullet. de la société des sciences vétérinaires de Lyon 9, Ann., No. 2, 1906.



RIECK, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1896, 41. Jahrg., S. 188.

A. BORGEAUD, Contribution à l'étude de l'entérite chronique des bovidés. Schweizer-Archiv für Tierheilkunde 1905, Heft 5, p. 221, und Progr. vét. 25. mars 1906, p. 205.

J. BONGERT, Beiträge zur Lehre von der Enstehung der Tuberkulose. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, Jahrgang 14, 1906, No. 20, p. 231, No. 21, p. 241.

B. BANG, Chronische pseudotuberkulöse Darmentzündung beim Rinde. Berliner Tierärztliche Wochenschrift 1906. Nr. 42, S. 759.

M. KOCH und L. RABINOWITSCH, Die Tuberkulose der Vögel und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose Tuberkulose Studien in VIRCHOW's Archiv, Beiheft zum 190. Bande 1907, S. 475.

LECLANICHE, L'entérite chronique hypertrophiante des bovidés. Revue de méd. vét. 15. mars 1907.

BUGGE und W. ALBIEN, Vorläufige Mitteilung über die Enteritis chronica bovis pseudotuberculosa. Berliner Tierärztliche Wochenschrift 1908, Nr. 10, S. 175.

H. HORNE, Norsk Veterinärtidsskrift S. 72, 1908 und Enteritis chronica pseudotuberculosa bovis oder die „JOHNE'sche Seuche" konstatiert in Norwegen. Berliner Tierärztliche Wochenschrift 1908, Nr. 13, S. 235.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I: Ileum aufgeschnitten mit den für Enteritis hypertrophica eigenartigen Faltenbildungen, Verfärbungen und Kapillarblutungen. Die Oberfläche ist weich, sammetartig, die Faltengründe zernagt, borkig.

Tafel II: Schnitt durch die Mucosa und Submucosa des Ileum von Fall 6. Färbung nach KÜHNE-WEIGERT. Epithelmangel infolge schlechter Fixierung. Leukozytennester neben bazillenreichen Epitheloidzellen. LIEBERKÜHN'sche Drüsen als Reststücke vorhanden. Submucosa mit Zellenschichtung Karzinomperlen ähnlich); 80 fache Vergrößerung.

Tafel III: Figur 1: Ausstrichpräparat nach ZIEHL-NEELSEN gefärbt (Ölimmersion). Lagerung der Bazillen in Klumpen, Haufen und Nestern.

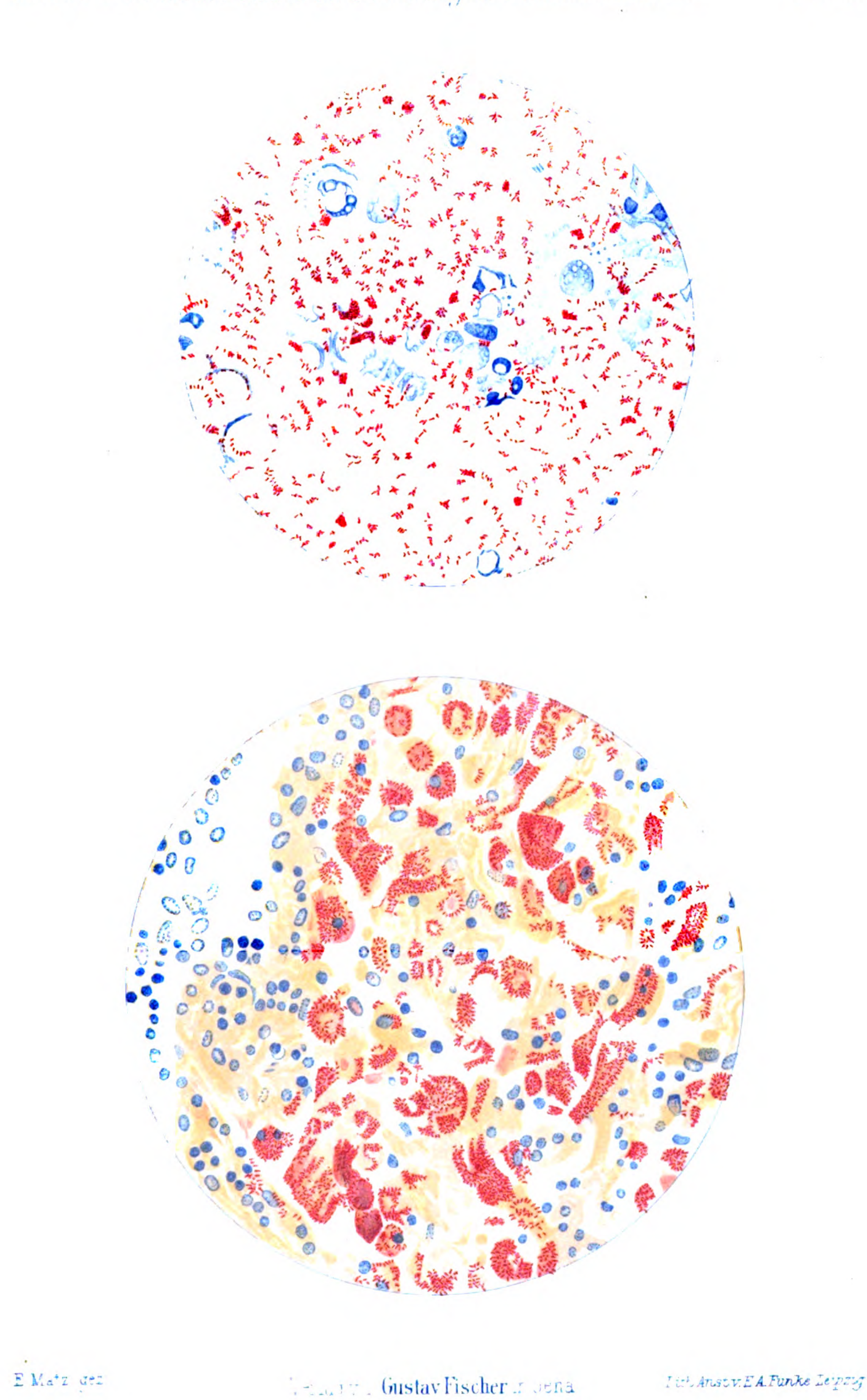
Figur 2: Schnitt durch die Mucosa eines Ileumabschnittes von Fall 9. Kombinierte Färbung. — Apochromat. 1200. Epitheloidzellen mit Bazillen vollgepfropft. Protoplasma blaßgelb: Kerne bläschenförmig und chromatinarm. Leukozyten dunkel gefärbt. Bazillen leicht körnig — zerfallen. — Vereinzelte Stäbchen außerhalb der Zellen.



Matz gez. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



Gustav Fischer



E. Matz gez. Verlag v. Gustav Fischer in Jena Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig

Arbeiten
aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

und den

wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impf-Instituts

herausgegeben von

Dr. W. Kolle
o. Professor der Hygiene und Bakteriologie an der Universität Bern.

Drittes Heft.



Jena.
Verlag von Gustav Fischer.
1909.

Weimar. — Druck von R. Wagner Sohn.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.
Direktor: Prof. Dr. W. KOLLE.]

Beiträge zur klinischen Beurteilung der Serum-Diagnostik der Syphilis.

Von Dr. M. ISABOLINSKY, Mitarbeiter am Institut.

Das klinische Material, auf Grund dessen eine ganze Reihe von Autoren die Brauchbarkeit der Serumdiagnostik bei Syphilis gezeigt hat, muß mehr und mehr das Interesse der ärztlichen Welt erwecken. Die Zahl der Autoren, die über die klinische Brauchbarkeit der Reaktion arbeiten, nimmt in letzter Zeit stetig zu und nicht ohne Grund. Die großen Fortschritte, welche mit Hilfe dieser Reaktion in allen Disziplinen der Medizin in so kurzer Zeit erzielt wurden, sind ein deutlicher Ausdruck dafür, daß diese Entdeckung besonders für die Diagnose der Syphilis und die zweckmäßige Behandlung postsyphilitischer Erkrankungen einen weiten Horizont eröffnet hat. Eine ganze Reihe unklarer und ätiologisch zweifelhafter Leiden ist durch die Serodiagnostik der Syphilis einer spezifischen Behandlung mit Erfolg zugeführt worden. Nicht nur die innere Medizin und die Syphilidologie, sondern alle Gebiete der praktischen Medizin, besonders auch die Chirurgie müssen die Entdeckung der Serodiagnostik freudig begrüßen.

Wenn uns die Röntgenstrahlen eine Reihe von Erkenntnissen in der Pathologie der Knochen und Gelenke eröffnet haben, so verdanken wir der WASSERMANN'schen Reaktion einen nicht geringeren Einblick in ein diagnostisch oft so unklares Gebiet. Einen Beweis hierfür liefert die Arbeit von H. COENEN, der in 70 Fällen ätiologisch zweifelhafter chirurgischer Erkrankungen 87 Proz. positive Resultate erhalten hat und damit die luetische Grundlage der Affektionen erweisen konnte. Auf dem letzten Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft zu Frankfurt a. M. 1908 haben eine große Anzahl von Autoren ihr





umfangreiches Material bekannt gegeben, an dem sich die Brauchbarkeit der Serumdiagnostik der Syphilis für klinische Zwecke bewährt hatte. Auch Prof. JADASSOHN hat auf der Versammlung der Schweizer Ärzte in Olten in seinem im „Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte" 1904 veröffentlichten Referat über den vorliegenden Gegenstand hervorgehoben, daß die Heranziehung der Serodiagnostik in vielen Fällen mit dubiösen primären Geschwüren und bei den auf sekundäre, sowie tertiäre Lues verdächtigen Erkrankungen von Nutzen sein kann, besonders bei Hirnerkrankungen zweifelhafter Natur, bei Lungen-, Leber-, Knochen-, Gefäß- und Augenerkrankungen nutzbringend ist.

Zu dem bereits vorliegenden großen klinischen Beobachtungsmaterial wollen wir einen kleinen Beitrag liefern durch die Mitteilung von 140 Untersuchungen, die zu diagnostischen Zwecken, teils bei sicherer, teils bei zweifelhafter Lues im Laboratorium des Instituts ausgeführt wurden. Wenn auch unser Material durch seinen Umfang sich nicht auszeichnet, so enthält es doch einige besonders interessante Fälle, welche uns den praktischen Wert der WASSERMANN'schen Reaktion in demonstrativer Weise lehren.

Unsere Untersuchungen sind durchgehends so angeordnet gewesen, daß wir zwei alkoholische Extrakte in fallenden Dosen (Extrakt einer syphilitischen Leber in Dosen von 0.2, 0.1, 0.05, 0.02, 0.01 und Extrakt von Meerschweinchenherz in Dosen 0.2, 0.1, 0.05, 0.02) verwendet haben. Das zu untersuchende Serum wurde bei 56° eine halbe Stunde lang inaktiviert und in konstanter Dosis von 0.1 zugesetzt. Hierauf wurde 1 ccm einer 5 proz. frischen Meerschweinchenkomplementlösung hinzugefügt und die Mischung nach Umschütteln für 1 Stunde in den Brutschrank bei 37° gebracht. Alsdann wurden je 2 ccm des hämolytischen Systems beigefügt; das letztere bestand aus einer 5 proz. Aufschwemmung gewaschener roter Hammelblutkörperchen unter Zusatz von der doppelten Titerdosis eines hochwertigen hämolytischen Kaninchenserums (1 : 100), das durch Vorbehandlung mit Hammelblut gewonnen war. Nach dem Zusatz des hämolytischen Systems wurde neuerdings umgeschüttelt und das Gemisch für eine weitere Stunde in den Brutschrank gestellt, um dann nochmals 12—15 Stunden bei Zimmertemperatur zu verbleiben. Erst dann galt der Versuch als beendigt und wurden die Resultate abgelesen und notiert. Um möglichst einwandsfreie Resultate zu bekommen, haben wir bei jeder Untersuchung alle Kontrollen, wie sie von SCHATILOFF und mir in Heft 2 der „Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie" mitgeteilt sind, mit bereits ausgewerteten sicheren syphilitischen und sicher normalen Sera angesetzt und damit gleichzeitig stets die Wirksamkeit unserer Extrakte geprüft. Wenn dadurch die Versuchsreihen auch kompli-



zierter wurden, so waren wir auf Grund unserer Kontrollen doch nie über die Sicherheit unserer Methodik im Zweifel.

Das einlaufende Material wurde möglichst sofort bearbeitet und mußte in ganz seltenen Fällen 2 – 3 Tage auf Eis konserviert werden. Die Untersuchungen wurden stets mit größter Sorgfalt und peinlicher Sauberkeit ausgeführt und nie in Angriff genommen, ohne daß vorher das Komplement austitriert und das hämolytische System auf seine Wirksamkeit kontrolliert worden war.

Die folgende Tabelle mag unsere Methodik übersichtlich darstellen.

Versuchsanordnung.

Röhrchen	Luet. Leber-Extr. 10proz. Lösung	Meerschweinchenherz-Extr. 10proz. Lösung	Das untersuchende Serum. 10proz. Lösung	Sicher luet. Serum. 10proz. Lösung	Sicher norm. Serum. 10proz. Lösung	Meerschweinchen-komplem. 5proz. Lösung	Hammelblut-körperchen. 5proz. Aufschw.	Kaninchen-serum. Dopp. Titer 1:100
1.	0.2 + 0.8 NaCl	0.2 + 0.8 NaCl	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm
2.	0.1 "	0.1 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "
3.	0.05 + 0.5 "	0.05 + 0.5 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "
4.	0.02 + 0.8 "	0.02 + 0.8 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "
5.	0.01 + 0.9 "	0.01 + 0.9 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "	1 "

Eine Stunde bei 37°. Dann bis nächsten Tag bei Zimmertemperatur.

Übersichtliche Tabelle der untersuchten Fälle.

Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
1.	W.	42 J.	unbekannt	Keine Angaben.	Bronchiectasie verd. auf Lues	—
2.	J.	26 "	1902	Chronische Pneumonie des r. Unterlapp., Pleuritis, Angina, Neurasthenie, Abmagerung, häufige Temperatursteigerung, Nachtschweiße, starker Husten mit Auswurf, kein Tuberkelbacill., am Septum narium ein kleines Geschwür mit blutiger Borke belegt. Keine Drüsen, am Orific. exter. penis eine alte Narbe.	Verd. auf Lungensyphilis	+
3.	X.	37 "	unbekannt	Keine Angaben.	Lues?	—
4.	R. K.	28 "	vor 13 Mon.	In den letzten zwei Jahren Gonorr. Eine Injektionskur 1907. Seit 7 Monaten nicht behandelt.	"	—
5.	L. K.	42 "	vor 10 Jahr.	Zirka 6 intermit. Injektionskuren mit Hg-Salicyl. durchgemacht. Letzte Erschein. 1899.	"	—

Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
6.	L. G.	27 J.	vor 7 Jahr.	Mai u. Juni 1908 12 Injektionskuren mit Jodipin, vor 6 Jahr. Ausschlag unbekannter Natur. Abort im 3. Monat vor 6 Jahren. Wegen starker Schmerzen in der Magengegend von Charakter tab. Crisen-morphinistin.	Tabes dorsalis	
7.	Ar. Ar.	57 „	unbekannt	Aorteninsuf. Schwere organische Krankheit des Zentralnervensystems.	Lues?	–
8.	A. G.	43 „	„	Neuritis reticularis. Steigerung der Reflexe. Verdächt. Erschein. vor 1 ½ Jahr. Anämie, Abmagerung. Steht im I. K. Behandlung.	„	–
9.	X.	32 „	vor 6 Jahr.	Exanthem. Plaq. mucos. Ulcus in der Nase vom Charakter Lues III.	„	+
10.	A.	26 „	unbekannt	Keine Angaben.	„	–
11.	Z.	35 „	„	Keine Angaben.	„	–
12	R. J.	40 „	vor 17 Jahr.	Damals 7 Kuren durchgemacht. In der Zwischenzeit nicht behandelt, bis vor 1 Jahr Injektionskur mit Hg-Salicyl. Seit 15 Jahren keine Erscheinungen.	Verd. auf Lues	–
13.	X.	37 „	unbekannt	Keine Angaben.	—	+
14.	Z.	28 „	„	Keine Angaben.	—	–
15.	A. J.	47 „	„	Keine Angaben.	Prog. paralysis	+
16.	V. S.	54 „	1899	Damals Injekt. mit Kalomel.	Tabes dorsalis	+
17.	J.	46 „	unbekannt	Keine Angaben.	Paralys. progr.	+
18.	O. W.	12 „	„	Keine Angaben.	Osteomyel. luetica	+
19.	J. G.	—	„	Keine Angaben.	—	—
20.	D. P.	—	„	Keine Angaben.	—	—
21.	S.	37 J.	„	Keine Angaben.	Verdächt. Angina	–
22.	R. H.	51 „	vor 13 Jahr.	Seit 1895 u. 1898 Injektionskuren. Jetzt NaI. 1898 Exanthem.	Lungen-tuberkulose	–
23.	X.	36 „	unbekannt	Vor 12 Jahr. Primäraffekt. Jetzt Leukoplakie, tertiäre Erschein. auf der Zunge.	Verd. auf Lues III	+
24.	Ph.	—	„	Keine Angaben.	–	
25.	S.	43 „	„	Keine Angaben.	Lues III?	—



Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
26.	H. C.	32 J.	1896	In den ersten beiden Jahren je 4 Monate Injektionen ohne genaue Dosierung. Letzte Erschein. 1897.	Lues?	+
27.	J. H.	45 „	unbekannt	In 1897—1899 2—3 Injektionskuren. Jetzt keine Erscheinung.	„	
28.	G.	38 „	„	Keine Angaben.	—	—
29.	Ch. D.	34 „	1905	8 Injektionskuren bis Mai 1908 durchgemacht. Jetzt keine Erscheinungen.	Lues?	
30.	C. S.	44 „	vor 6 Jahr.	Schmierkur im Sommer 1902. Letzte Erschein. vor 6 Jahren.	Verd. auf Lues	+
31.	C. L.	44 „	unbekannt	Im 1888 Gonorr mit Orchitis. Vor 2 Jahr. intramusk. Injektion mit Kalomel; im Mai dieses Jahres Schmierkur. Jetzt keine Behandlung. Im 1902 Pleuritis exsudativa.	Tumor in der Gegend des Chiasma verd. auf Syphiloma	
32.	A. Si.	38 „	1903	7 Injektionskuren durchgemacht. Schmierkur bis Juli 1908. Letzte Erschein. 1906.	Lues?	+
33.	R. M.	27 „	unbekannt	Keine Angaben.	Gelenkfistel	—
34.	J. M.	45 „	„	Keine Angaben.	Effloreszenz verd. Natur	—
35.	M. C.	37 „	„	Keine Angaben.	—	—
36.	G. L.	33 „	1896	Im Laufe der letzten 8 Monate Sajodin. In letzten zwei Jahr. rezidirierende Pneumonie.	Verd. auf Lungensyphilis	+
37.	G. Z.	36 „	unbekannt	Verdächt. Ulcus der Nase. Ulcera im Rachen.	Lues?	+
38.	P. J.	20 „	„	Injektionskur mit Hg-Salicyl. durchgemacht. Letzte Injektionen vor 2 Wochen. Exanthem, welche auf Hg prompt reagiert hat.	„	—
39.	L. E.	31 „	„	Ulcus am Unterschenkel. Seit 4 Tage 1. K. Frühgeburt. Ein Kind bald nach der Geburt gestorben.	Syphilis gummosa	+
40.	L.	48 „	„	Keine Angaben.	—	—
41.	Br.	30 „	„	Primäraffekt vor 7 Jahren. Seitdem unbehandelt.	Lues zweifelhaft	
42.	A. G.	27 „	„	Geschwür am Hinterkopf. Behandelt mit Hg-Pflaster. Spitzenkatarrh. Keine luetische Erscheinungen.	Verd. auf Lupus	
43.	St	35 „	„	Lungenaffekt. Pleuritis.	Lues?	+
44.	Z.	—	„	Keine Angaben.	—	—
4	R. K.	31 J.	„	Keine Angaben.	Lues?	—



Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
46.	A. Zu.	33 J.	1903	Vor $1^1/_2$ Jahr. 6—7 Injektionskuren. Letzte Erschein. vor 5 Jahren.	Lues?	—
47.	X.	35 „	unbekannt	Keine Angaben.		+
48.	D. M.	30 „	1903	Mehrere Injektionskuren durchgemacht. Letzte Kur Juni 1908. Jetzt mit Chinin behandelt	Lupus erythematodes	—
49.	Sc.	36 „	unbekannt	Fehlgeburt, 6 Aborte. Keine Erscheinungen.	Lues?	—
50.	B. C.	54 „	vor 25 Jahr.	Nässende „Warzen" auf Salbenbehandlung angeblich verschwunden. Jetzt keine Erscheinung.	Lues zweifelhaft	—
51.	S.	-	unbekannt	Keine Angaben.	Hirntumor	+
52.	A. R.	30 J.	vor $1^1/_2$ Jahr.	Eine Schmierkur vor 1 Jahr.	Periostitis luetica	+
53.	G.	29 „	1899	Im 1902 Schmierkur. Jetzt keine Erscheinungen.	Lues?	—
54.	S. L.	41 „	unbekannt	Keine Behandlung. 2 Aborten. Ein Kind schwachsinnig. Neurose Chorioretinitis.	„	+
55.	B. C.	40 „	„	Wiederholte Aborte. Keine Erscheinungen.	„	—
56.	B. C.	49 „	„	Keine Angaben.	Tumor cerebri	—
57.	D. C.	17 „	„	Keine Angaben.	„	—
58.	S.	—	„	Keine Angaben.	-	—
59.	F. Z.	45 J.	1898	Keine Behandlung. Jetzt I. K.	Hypertr. Leberzirrhose	+
60.	A. K.	37 „	unbekannt	Der Mann war luetisch. Keine Erscheinungen.	Lues?	+
61.	L. B.	31 „	1906?	Eine Injektionskur. Jetzt keine Erscheinungen.	„	—
62.	B. C.	—	unbekannt	Keine Angaben.	—	—
63.	A. K.	48 J.	„	Keine Angaben.	Verd. auf Lues	—
64.	St. D.	51 „	vor 23 Jahr.	Vor vielen Jahren Quecksilberkur. Jetzt keine Behandlung. Nervenstörungen. Letzte Erscheinungen vor 22 Jahren.	Lungentuberkulose Verd. auf Lues	+



Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
65.	B. O.	12 J.	unbekannt	Einige Wochen ohne Erfolg I. K. erhalten. Jetzt keine Behandl. Beginn der Erkrankung vor zirka $^3/_4$ Jahren. Intelligenzabnahme, die bis zur Verblödung fortgeschritten ist. Kopfschmerzen, viel Erbrechen, zeitweise Fieber und Nackenstarre, sowie Krämpfe in den Extremitäten. Der Vater des Kindes leidet an einer Alopecia, die sehr verdächtig ist auf Lues.	Hirntumor Lues?	+
66.	Z.	38 „	„	Keine Angaben.	Lues?	—
67.	H. A.	14 Mon.	„	Hat zahlreiche Papeln am Anus. Der Vater des Kindes ist seit 6 Jahren luetisch und wurde 4 Wochen im Spital behandelt. Patient unbehandelt.	Lues hereditaria	+
68.	J. A.	30 J.	„	Keine Angaben.	—	—
69.	E. L.	39 „	negiert	Pat. bekam vom 23. Juni bis 3. September 1908 I. K. in steigenden Dosen. Jetzt keine Behandlung. Seit Februar Paraplegie mit fortschreitendem Decubitus. Wiederholte hemiparetische Anfälle, die wieder zurückgingen (Therapie?).	Spinale Lues	+
70.	A. A.	34 „	vor 12 Jahr.	Seit 3 Jahren Quecksilberkur und I. K. Vor 7 Jahren zum letztenmal 20 Einspritzungen. $1^1/_2$ Jahr nach der Infektion Plaq. mucos. Vor 5 Wochen Pharyngitis, Tracheitis, Bronchopneumonie, leichte Pleuritis sicca. Period. Fieberanfälle mit afebrilen Pausen.	Verd. auf Lungensyphilis	+
71.	A. G.	29 „	1904?	Anfangs eine Injektionskur. Fraglicher Primäraffekt. Ein Kind geboren im 7. Monate ohne luetische Erscheinung, lebt, hat nur Ekzem.	Verd. auf Lues	—
72.	L. Dr.	48 „	unbekannt	1897 Schmierkur. Sommer 1908 Injektionen und I. K. Vor 4 Mon. war die Serumreaktion positiv.	Tabes?	—
73.	R. C.	29 „	1908	Hg-Salicyl. intramuscul. Juli—September. Am 30. November eine Hydr. salicyl. Injekt. Jetzt keine Erscheinungen.	Lues?	+
74.	C. M.	3 Mon.	unbekannt	Knochenveränderungen. Anomalie der Schädelform. Ostitische Prozesse.	„	—



Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serumreaktion
75.	M. W.	30 J.	1906	Damals 5 Injektionskuren. Letzte Erscheinungen 1907. Jetzt keine Erscheinungen, keine Behandlung.	Lues?	+
76.	F. H.	37 „	1905	Damals 2 Schmierkuren und 1 intramuskul. Kur. 1 Injektionskur vor 3 Monate. Etwas vergröß. Leber, Herzschwäche. Patient wünscht einen Ehekonsens und verlangt Blutuntersuchung.	„	+
77.	N.	35 „	negiert	Keine Allgemeinerscheinungen. Keine Behandlung.	Hodengumma?	-
78.	W. L.	23 „	1904?	Damals Injektionskuren. Jetzt I. K. Keine Erscheinungen.	Nephritis	-
79.	O. E	33 „	unbekannt	Keine Behandlung. Keine Erschein.	Tabes incipiens	-
80.	J. B.	60 „	„	Keine Behandlung. Lues verdächt. Geschwüre nach Trauma, unter Hg geheilt.	Arteriosklerose	-
81.	R. S.	41 „	„	Patient gibt die Möglichkeit einer Infektion zu. Jetzt I. K.	Aneurysma der Aorta	+
82.	H. O.	6 „	„	Keine Behandlung. Periodische Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Erbrechen, Lähmung der l. Seite. Pirquet negativ.	Hirntumor mit Herderscheinung	+
83.	R. S.	40 „	„	Angina phlegmonosa. I. K.	Aneurysma der Aorta	+
84.	P.	11 Woch.	„	Keine Anhaltspunkte für Syphilis.	Lues?	-
85.	S.	40 J.	1904	½ Jahr lang Schmierkur, I. K. Jetzt keine Behandlung. Letzte Erscheinungen vor 14 Jahren. Jetzt keine Erscheinungen.	„	+
86.	L.	34 „	1898	Zunächst in 2 Jahren 4 Schmierkuren. Vor 5 Jahr. und vor 3 Jahr. Schmierkur und Spritzkur. Seit 3 Jahr. Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen. Keine besondere Erscheinungen.	„	-
87.	D. S.	39 „	1895	Quecksilberkur, Injektionskuren. 1901 I. K. Jetzt keine Erschein. Tbc. pulmonum.	„	+
88.	P.	57 „	vor 26 Jahr.	Ausgiebig behandelt. Jetzt keine Erscheinungen.	Nephritis	-
89.	Th. F.	12 „	unbekannt	Behandelt mit I. K. Jetzt diffuse Auftreibungen folgender Diaphysen: Humerus dexter, Fibula dextra, Tibia sinistra. Temperatursteigerung. Pirquet stark positiv. Lungenspitze suspect.	Lues heredit.	+



Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
90.	L. D.	35 J.	vor 5 Jahr.	2 Schmierkuren durchgemacht. Vor 10 Wochen Gumma am Bein. Zur Zeit keine Behandlung.	Albuminurie Verd. auf Lues	+
91.	H. A.	2 „	unbekannt	Seit $1^1/_2$ Jahr. allgemeine spast. Gliederstarre und Konvulsionen, Rhachitis. Geburt im 8. Monate, Hydramnion. Mutter hatte 2 Jahre vorher eine Frühgeburt im 6. Monat. 2 Jahre nach H. A. ebenfalls ein Kind, das zu früh kam und viel Fruchtwasser hatte.	Hydrocephalus Sclerosis cerebri Verd. auf Lues congenita	+
92.	F. M.	30 „	vor 7 Mon.	Keine Behandlung. Ulcera am Praeputium. Letzte Erscheinung vor 6 Mon. Damals angeblich Primäraffekt? Jetzt Exanthem und Drüsenschwellung.	Lues?	+
93.	A.	46 „	vor 12 Jahr.	Keine Behandlung, keine Erschein.	Tbc. pulmonum	
94.	R. C.	33 „	unbekannt	I. K. seit 6 Wochen. 1 Abort.	„	—
95.	K. M.	26 „		Keine Angaben.	„	—
96.	R.	29 „	vor 5 Jahr.	Keine Behandlung. Vor 4 Jahr. verdächtige Laryngitis. Jetzt Psoriasis palmaris, Neurasthenie.	Lues?	—
97.	S.	49 „	leugnet	Kurze Schmierkur. Jetzt ciercinäre zum Teil mit Borken bedeckte blasige Effloreszenzen. Polymorphes Exanthem. Drüsenschwellungen.	Verd. auf Lues	+
98.	C. B.	37 „	unbekannt	Keine Angaben.		—
99.	J. H.	39 „	„	Keine Angaben.		+
100.	F. K.	45 „	„	Keine Angaben.	Tbc. pulmonum	—
101.	F.	30 „	„	An den Genitalien zahlreiche breite Condylomen, ausgedehntes papulöses Exanthem. Spirochäten im Serum von Condylomen nachgewiesen. Keine Behandlung.	Lues II	+
102.	M.	35 „	vor 8 Woch.	Ausgedehntes maculo-papulöses Exanthem. An den Genitalien und in der Annalfalte enorm große flache Condylome, in diesen wurden Spirochäten nachgewiesen. Keine Behandlung.	„	+



Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
103	M.	17 J.	vor 8 Woch.	An den Genitalien flache Condylome, in den naso-labialen Falten seborrhoische Syhpiliden und zwei Papeln an der Stirne. Plaq. mucos. an den Tonsillen Spirochäten an den Tonsillen und der Vulva nachgewiesen. Keine Behandlung.	Lues II	+
104.	K. M.	40 „	vor 9 Jahr.	Bekam damals zwei Serien Injektionen. Keine sekundären Erscheinungen. Seitdem keine Behandlung. Letzte Woche glaubte er in seinem Munde eine Geschwulst zu spüren. Jetzt keine Erscheinung.	Lues?	—
105.	S. M.	30 „	vor 14 Mon.	Nach der Infektion immer wiederholte Rezidive, ulceröse maligne Syphilide mit feinen Pergamentnarben, wiederholt mit Hg und Atoxyl behandelt. Trotzdem nach jeder Kur Syphilide in größerer Menge mit Eigenschaften maligner Lues.	Lues maligna	+
106.	C.	43 „	vor 5 Woch.	Keine Behandlung. Keine Syphilide.	Lues?	+
107.	M.	26 „	unbekannt	Trockene Haut. Furunkulose. Keine Erscheinungen.	Diabetes	-
108.	S.	25 „	vor 2 Jahr.	Kalomel bekommen. Jetzt keine Behandlung. Papeln auf dem Skrotum. Sehschwäche. Keine Spirochäten in den Papeln.	Lues II	+
109.	P.	42 „	vor 6 Jahr.	Die ersten drei Jahre behandelt. Seitdem keine Behandlung. Keine Erscheinungen.	Lues?	+
110.	N.	37 „	unbekannt	Sekundäre Erscheinung. Maculo-papulöser Ausschlag und Leukodermie.	Lues II	+
111.	G.	26 „	vor 1 Jahr.	Keine sekundären Erscheinungen. Schmierkur.	Lues?	+
112.	M.	37 „	vor 6 Mon.	Papeln. Maculo-papul. Exanthem. Kurz behandelt mit Hg-Salicyl.	Lues II	+
113.	Z.	36 „	„	Vor 3 Monaten Papeln und Plaq. mucos. in der Scheide mit positivem Spirochätenbefund. Erythemat. Ausschlag. Die Reaktion war positiv. Energisch Kalomelinjektionen.	Verd. auf Lues II	—
114.	Ar.	28 „	unbekannt	Vor 2 Monaten Plaq. mucos. in der Scheide und Erythem. Ausschlag. Pillen genommen?	Lues II	+

Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
115.	Schw.	34 J.	unbekannt	Papeln. Erythem. Keine Behandl.	Lues II	+
116.	Gr.	32 „	„	Vor 2 Jahr. Geschwür auf dem Penis, als syphilitisch behandelt. Keine sekundäre Erscheinungen. Im Frühjahr und Herbst hämorr. Ausschlag auf den Fingern.	Verd. auf Lues	–
117.	Ch.	25 „	vor 1 Jahr.	Sofort behandelt. Jetzt Papeln auf dem Skrotum und Penis. In den Papeln Spirochäten nachgewiesen.	Lues II	+
118.	G.	25 „	unbekannt	Impetigo im Gesicht. Ekthyma auf den Beinen. Über Syphilis nichts zu eruieren.	Lues zweifelhaft	–
119.	T. H.	42 „	„	Eingesunkener Nasenrücken. Syphilisanamnese negativ.	Lupus	–
120.	E.	24 „	vor 2 Jahr.	2 Kuren durchgemacht. Jetzt keine Erscheinungen.	Lues?	–
121.	V.	49 „	vor 6 Woch.	Geschwür am Penis. Mit Hg-Salicyl. behandelt.	Lues I	+
122.	B.	42 „	unbekannt	Keine Angaben.	Lues?	—
123.	H.	30 „	vor 2 Jahr.	Letzte Schmierkur vor 2 Monaten. Jetzt keine Erscheinung.	„	–
124.	B.	23 „	unbekannt	Keine Luesanamnese. Jetzt verdächtige Roseola.	Verd. auf Lues	–
125.	D. M.	30 „	„	Keine Angaben.	Lupus	–
126.	Ef.	29 „	„	Keine Luesanamnese.	–	—
127.	B.	32 „	„	Rechtes Handgelenk geschwollen. Luesinfektion negiert.	Tbc.?	–
128.	J.	35 „	vor 2 Jahr.	Einmal behandelt. Jetzt rezidivierende Roseola am Rumpf.	Lues?	+
129.	L.	36 „	vor 5 Woch.	Geschwür am Praeputium. Jetzt beginnende Roseola, breite Condylome am Anus, in denen Spirochäten gefunden wurden. Geschwür am Penis, epithelisiert. Keine Behandlung.	Lues II	+
130.	S. K.	41 „	vor 8 Mon.	Papeln. maculo-papul. Exanthem, Angina.	„	+
131.	F. M.	32 „	unbekannt	Syphilide. Plaq. mucos.	„	+
132.	S.	27 „	vor 6 Mon.	Papeln an der Stirne.	„	+
133.	C. M.	34 „	unbekannt	Keine Angaben.		–
134.	S. F.	27 „	„	Keine Angaben.	–	



Nr.	Patient	Alter	Zeitpunkt der Infektion	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Serum-reaktion
135.	H.	32 J.	vor 2 Mon.	Beginnende Roseola. Breite Condylome. Geschwür am Penis. Keine Behandlung.	Lues II	+
136.	S. K.	41 „	unbekannt	Eingesunkene Nase, Ozaena, verdächtige Narben. Keine Behandlung.	Lues III	+
137.	M. N.	28 „	„	Keine Angaben.	Verd. auf Lues II	-
138.	L. Z.	36 „	vor 8 Jahr.	Sekundäre Erscheinungen. Keine Behandlung.	Lues II	+
139.	D. K.	32 „	unbekannt	Neurasthenie, Abmagerung, Lues negiert.	Tbc.?	—
140.	K. L.	27 „	vor 3 Mon.	Ausgedehntes maculo-papul. Exanthem.	Lues II	+

Um nun zu unserem eigenen Material zurückzukommen, so haben wir dasselbe nach den üblichen Gesichtspunkten tabellarisch geordnet, so daß ein Überblick über die einzelnen Kategorien unserer Fälle aus den nachstehenden Rubriken ohne Schwierigkeit zu erhalten ist. Wir haben uns bemüht, die einzelnen Beobachtungen möglichst scharf zu rubrizieren, was bei den zum Teil recht mangelhaften Daten, die uns

Tabelle III.

		Behandelt		Nicht behandelt		Behandlung fraglich			
		+	—	+	—	+	—	Summe	
Manifeste Lues	I	1	—	—	—	—	—	1	positiv
	II	6	—	7	—	5	—	18	sämtl. positiv
	III	10	—	6	—	10	—	26	sämtl. positiv
Latente Lues		12	20	3	—	4	—	39	davon 20 negative
Fragliche Lues		—	7	—	3	1	21	32	davon 31 negative
Nicht Luetiker		—	—	—	24	—	—	24	sämtlich negative
								140	mit 65 positive u. 75 negative

zur Verfügung standen, nicht leicht war. Wir haben deshalb eine Rubrik bringen müssen, in der wir die Fälle wiedergeben, bei denen die Lues, auf Grund klinischer Symptome oder anamnestischer Angaben, fraglich erschien. Hierher gehören alle diejenigen Fälle, bei denen wir nicht vermocht haben, zu entscheiden, ob es sich um latente Lues oder um andere Erkrankungen gehandelt hat.

Aus unserer Tabelle geht also hervor, daß sämtliche Fälle mit manifesten Erscheinungen aus allen drei Perioden der Lues eine positive Serumreaktion ergeben. Hierher haben wir sowohl die infantile hereditäre Lues als auch die erworbene Syphilis der Erwachsenen in allen Stadien gerechnet. Dabei zeigt es sich, daß es vollkommen gleichgültig ist, ob die Kranken mit offenkundigen Erscheinungen der verschiedenen Perioden in medikamentöser Behandlung standen oder nicht. Solange nachweisbare Symptome vorhanden sind, ergab die WASSERMANN'sche Reaktion stets ein positives Resultat.

Latente Lues mußten wir auf Grund der anamnestischen Angaben bei 39 Fällen annehmen. Bei 19 fiel die Reaktion positiv, bei 20 negativ aus, was einem Prozentsatz von 48.7 entspricht. Alle Fälle, die nicht behandelt waren, ergaben ein positives Resultat (3). Bei 4 Fällen, in deren Krankengeschichte nichts Sicheres über eine vorausgegangene Behandlung enthalten war, bekamen wir auch eine positive Serumreaktion, so daß wir hier annehmen müssen, daß entweder keine Behandlung stattgefunden hat, oder daß dieselbe unzureichend war. Das gleiche gilt von 12 Behandelten mit positiver Reaktion, während die 20 behandelten mit negativer Reaktion auch klinisch als interimistisch oder dauernd geheilt zu betrachten waren. Die 32 Beobachtungen, die wir unter fraglicher Lues zusammengestellt haben, bei denen also nach der Anamnese oder auf Grund von klinischen Erscheinungen Luesverdacht in Frage kommen konnte, sind insofern interessant, als nur einer — 3.1 Proz. — ein positives Resultat ergab. Von diesen 32 Fällen haben 7 eine antiluetische Kur durchgemacht. Für diese Fälle gilt, was wir oben in Bezug auf die Heilung gesagt haben, wenn wir nicht annehmen wollen, daß sie überhaupt nicht luetisch infiziert waren. Jedenfalls ergaben sie sämtlich einen negativen Ausfall der Reaktion. Von 3 nicht behandelten, die keine komplementverankernden Stoffe im Blute besaßen, können wir mit Sicherheit annehmen, daß sie keine Lues akquiriert haben. Dagegen beweist der eine Fall, dessen antiluetische Behandlung fraglich war und bei dem die WASSERMANN'sche Reaktion positiv ausfiel, mit absoluter Sicherheit, daß er syphilitisch war.

Schließlich befinden wir uns mit den klinischen Autoren in vollkommener Übereinstimmung, wenn wir bei sämtlichen 24 Fällen, die sicher keine Lues durchgemacht hatten, einen negativen Ausfall der



Reaktion erhielten. Bei dieser Gelgenheit wollen wir nochmals hervorheben, daß wir außerdem bei jedem Versuch eine Kontrolle mit Serum von normalen, sicher syphilisfreien Personen angesetzt haben, die niemals Komplementbindung ergab.

Nehmen wir unsere sämtlichen 140 Fälle zusammen, so ergeben sich 65 positive und 75 negative Befunde, entsprechend einem Prozentsatz von 47 Proz.

Aus Gründen, die wir schon mehrfach gestreift haben und die aus der Tatsache ohne weiteres einleuchtend sind, daß die Untersuchungsstation eines bakteriologischen Laboratoriums nicht in der Lage sein kann, klinische Details zu bringen, müssen wir darauf verzichten, unser Material nach diagnostischen und therapeutischen Gesichtspunkten näher zu spezifizieren. Immerhin wollen wir nicht unterlassen, auch in dieser Hinsicht so viel beizutragen, als wir aus unseren Fällen schöpfen können.

Von welch großer Bedeutung die Wassermann'sche Reaktion z. B. speziell für die Kinderpraxis sein kann, geht aus unseren, wenn auch spärlichen, Untersuchungen auf diesem Gebiet, hervor. Man ist künftighin vor allem in der Lage, solche Fälle, bei denen unbestimmte klinische Symptome namentlich cerebraler Natur, verbunden mit mehr oder weniger luesverdächtigen Erscheinungen des Nervensystems an der Haut, an Knochen und Gelenken vorhanden sind, einer sicheren Diagnose und Therapie zuzuführen. Besonders wertvoll ist die Tatsache, daß man bei Kindern syphilitischer Eltern, die noch keine Zeichen infantiler Lues darbieten, mit Sicherheit in der Lage ist, die hereditäre Infektion während des Latenzstadiums vor Auftreten der schweren Erscheinungen serumdiagnostisch nachzuweisen. Damit ergibt sich ein umfangreiches und dankbares Gebiet für eine künftige prophylaktische Therapie der latenten hereditären Infektion des Kindes.

Von Erkrankungen des Cerebrospinalsystems verfügen wir über 12 Beobachtungen. Von 3 Tabeskranken ergab einer eine positive Reaktion, zwei verhielten sich negativ. Von diesen hatte jedoch auch einer früher positiv reagiert, war aber daraufhin neuerdings antiluetisch behandelt worden. Von zwei Kranken mit progr. Paralyse ergab einer positive Reaktion, ebenso ein Fall mit spinaler Lues und schweren paraplegischen Erscheinungen. Von ganz eminenter diagnostischer Bedeutung sind die 6 Fälle, die mit der Diagnose Hirntumor aufgeführt sind und von denen 4 sich auf Grund des positiven Ausfalls der Wassermann'schen Reaktion als Lues cerebri erwiesen. Auch ein Fall von Leberzirrhose, bei dem die syphilitische Natur des Leidens durch die Serumreaktion erwiesen werden konnte, soll besonders hervorgehoben werden.



Besonders bemerkenswert und klinisch bedeutungsvoll erscheinen uns ferner 4 Beobachtungen von Kranken, die den Verlauf einer chronischen Lungentuberkulose boten und nie antisyphilitisch behandelt waren, die aber nach dem positiven Ausfall der Serumreaktion an einer spezifischen luetischen Affektion der Lunge litten. Die syphilitische Natur der Lungenerkrankungen, die meist in ausgedehnten Infiltrationen bestanden, wurde u. a. dadurch bewiesen, daß sie durch eine daraufhin eingeleitete energische Behandlung in allen Fällen prompt zur Ausheilung kam. Diese Fälle beleuchten den Wert der Serumdiagnostik bei unklaren Lungenaffektionen, die sich der Diagnose sonst in keiner Weise zugänglich zeigen, in geradezu demonstrativer Weise. Daß dem Arzt bei solchen Gelegenheiten die richtige Erkenntnis des Leidens und damit die einzige Möglichkeit einer sicheren Therapie durch die Serodiagnostik geleistet werden kann, muß als eine der größten Errungenschaften der modernen Medizin bezeichnet werden. Diese Behauptung sind wir in der Lage an der Hand eines geradezu klassischen Falles zu illustrieren, dessen Blut wir auf Veranlassung von Herrn Dr. Minnich (Ambri-Piotta) wiederholt zu untersuchen Gelegenheit hatten, der uns auch in bereitwilligster Weise die ausführliche Krankengeschichte zur Verfügung gestellt hat. Dieselbe bietet so großes, allgemeines Interesse, daß wir uns für verpflichtet halten, sie ungekürzt wiederzugeben.

Friedrich N., 26 Jahre alt, Kaufmann. Irgendwelche hereditäre Belastung liegt nicht vor; auch die persönliche Vorgeschichte ist sonst ohne Interesse. Im Okt. 1902 gonorrhoisch infiziert, trat nach 4 Wochen Heilung ein. Im Nov. 1902 akquirierte Pat. einen Schanker in der Gegend des Orific. Urethrae mit leichter Schwellung der Leistendrüsen. Gleichzeitig Angina und 14 Tage später universelles Exanthem, wogegen innerliche Behandlung eingeleitet wurde. Zeichen von Neurasthenie. Im Mai 1903 Auftreten eines zweiten makulösen Exanthems und 6-wöchentliches Rezidiv der Gonorrhöe. Antiluetische Behandlung mit Ricord's und Fournier's Pillen, alternierend mit J. K. Kur bis August dauernd. Nach dieser 5 Monate langen Hg-J. K. Kur Eintritt in den Militärdienst unter Fortsetzung der Pillenkur, obwohl von ärztlicher Seite die Notwendigkeit derselben bestritten wurde. Während der Manöver 1904 wurde Pat. sehr hinfällig. Ein Spezialarzt findet keine Anhaltspunkte für Syphilis, ohne die Möglichkeit einer latenten Infektion zu bestreiten. Im Februar 1905 dritte Gonorrhöe, bis Ende des Jahres dauernd, im Frühjahre mit einer Rachenaffektion kompliziert, deren spezifische Natur von mehreren Ärzten bestritten wurde. Anfang des Jahres 1906 ausgesprochene Neurasthenie mit wahrscheinlich syphilitischen Spätsymptomen, die jedoch alle falsch beurteilt wurden. Pat. magerte trotz bestem Appetit kontinuierlich ab, bekam Kopfschmerzen, Erregungszustände, zunehmende Blässe (Arseninjektionen), Vergeßlichkeit, Sprachstörungen (Stottern), Abnahme der Sehschärfe. Landaufenhalt in Spanien brachte keine Besserung. Im August 1906 heftige Schmerzen in der Milzgegend. April 1907 Kaltwasserbehandlung im Harz. Auch hier wurde die luetische Grundlage des Leidens bestritten. Pleuritis dextra wurde als Neuralgie mit Dampfduschen behandelt. Ungebessert und

mit 13 Kilo Gewichtsverlust verließ Pat. die Anstalt und begab sich nach Berlin, wo noch Pleuritis dextra festgestellt wurde. In der Zwischenzeit wahrscheinlich länger dauernde Fiebersteigerungen. Nunmehr fand sich neben der chronischen Pleuritis eine linksseitige Spitzenaffektion, starke Schweiße, schleimiger Auswurf, keine Tuberkelbazillen. Liegekur bis Mitte Oktober 1907. Pat. geht nach San Remo, wo trotz unregelmäßiger Temperatur und Neigung zur zeitweise höherem Fieber bis Mitte Januar 1908 eine Gewichtszunahme von 6 Kilo stattfindet und einmal im Sputum Tuberkelbazillen gefunden worden sein sollen. Von da ab Unregelmäßigkeiten im Befinden, höherer Anstieg der Temperaturen unter Fortschreiten der Pleuraaffektion auf die linke Seite. Bronchitische Erscheinungen und heftige Schmerzen. Angina und Nasopharyngitis chronica, die mit Ätzmitteln behandelt wurden. Patient meist bettlägerig, macht den Eindruck eines schwer Tuberkulösen.

Temperaturen: Dezember 1907 — 36,3° bis 37,6°. Januar und Februar 1908 — 36,8° bis 37°. Vom 15. ab — bis 38. März — 36° bis 37° und während der Affektion der linken Pleura bis 38,7°. April — 36,8° bis 38,4° bei starkem Husten. Am 27. April viel Blut im Sputum. Vom 9. April beiderseits Spitzendämpfung, scharfes Atmen, rechts hinten unten Dämpfung bis zum Skapularwinkel, pleuritischer Erguß, starkes Reiben und Knistern, Bronchialatmen. Im April und Mai Temperatur zwischen 36,5° bis 38,7°. 12. Juni Ankunft in Weißenburg (Dr. MINNICH) mit folgendem Befund: Beträchtlicher Milztumor, Pleuritis exsudativa dextra. Im Sputum trotz peinlichen Suchens und Auszentrifugierens keine Tuberkelbazillen; dagegen viele Streptokokken, keine Spirochäten, unregelmäßiges Fieber mit vielen neurasthenischen Beschwerden, Nachtschweiße. Im Blut keine Bakterien, auch bei genauer Untersuchung keine sekundären syphilitischen Erscheinungen. Chronische Nasopharyngitis hypertrophica, milchige Trübung der Gaumenschleimhaut. Im Septum narium ein kleines Geschwür mit blutiger Borke belegt, keine Ozaena, kein Leukoderma, keine Drüsenschwellung, am Orificium exter. Urethrae eine alte Schleimhautnarbe.

Da bei dem behandelnden Arzt (Dr. MINNICH) Zweifel an der tuberkulösen Natur der Erkrankung auftraten, wurde zunächst ein Versuch mit polyvalentem Streptokokkenserum gemacht und dann eine Chininkur wegen des Milztumors (Malaria?) eingeleitet. Beide Mittel versagten. Hierauf wurde, um die Diagnose zu klären, noch die PIRQUET'sche Kutan- und Ophthalmoreaktion ausgeführt; beide fielen deutlich positiv aus.

Nun erfolgte die serodiagnostische Untersuchung des Blutes und des leicht sanguinolenten pleuritischen Exsudates auf Lues. Beide ergaben am 15. und 16. Juli 1908 einen deutlich positiven Ausfall der Reaktion. Daraufhin wurde eine J. K. Kur bis Mitte Oktober durchgeführt mit Verabreichung von im ganzen 120 g J. K. Schon bei den ersten Dosen bis zu 3 g sank die T° sofort auf die Norm, auf der sie während des ganzen Verlaufes der Kur blieb. Die Sputummengen sanken ebenfalls sehr rasch und nach 3—4 Wochen verschwand der Auswurf ganz. Das pleuritische Exsudat und das Infiltrat der Lunge im Bereich derselben ging bis Ende September bis auf Spuren zurück. Das Körpergewicht stieg bei ausgezeichnetem Allgemeinbefinden rasch um 24 Pfund.

Da trotz dieses glänzenden Erfolges noch eine latente Tuberkulose im Spiele sein konnte, wurde noch ein opsonischer Versuch nach WRIGHT am 20. August angestellt, dessen Resultat zweifelhaft blieb.



Pat. war Ende September äußerlich gänzlich hergestellt. Die Septumperforation war unter J. K. Kur und lokaler Behandlung nicht geheilt. Eine wiederholte Serumprüfung am 13. Oktober ergab überraschenderweise immer noch einen positiven Ausfall der WASSERMANN'schen Reaktion. Daher wurde am 20. Oktober eine Schmierkur eingeleitet in der üblichen Weise. Erst am Ende dieser Kur (Ende November) fiel der Komplementbindungsversuch negativ aus.

Das Allgemeinbefinden des Pat. ist weiterhin ausgezeichnet geblieben. Er hat in letzter Zeit (Anfangs Dezember) täglich anstrengende Fuß- und Bergtouren unternommen. Das Septumgeschwür ist vernarbt unter Zurücklassung einer Perforation. Der Milztumor ist erst unter der Hg-Behandlung total verschwunden.

Dieser Fall bietet zweifellos in verschiedener Hinsicht das größte Interesse. Wenn wir ihn zunächst klinisch analysieren, so kann man nicht leugnen, daß es sich offenbar nicht um eine ganz reine Form von Lungensyphilis gehandelt hat. Die klinischen Symptome, namentlich an den Lungenspitzen, auch der vorübergehend positive Befund an Tuberkelbazillen sowie das Verhalten des opsonischen Index machen es sehr wahrscheinlich, daß doch eine Komplikation zum mindesten mit einer Tuberkulose der Lungenspitzen vorgelegen haben mag. Allein der eklatant positive Ausfall der Serumreaktion, der in die Augen springende Erfolg der antisyphilitischen Behandlung und das fast vollkommene Verschwinden der größeren Lungeninfiltrate, des Pleuraexsudates und des Milztumors, sowie die überraschend schnelle Körpergewichtszunahme bei entsprechender Hebung des Allgemeinbefindens lassen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß die Syphilis der Lunge das Hauptleiden bildete. Auch die allgemeine Körperschwäche und die schweren nervösen Symptome sind sicher als Zeichen einer schweren allgemeinen Luesinfektion zu deuten.

Man wird wohl nicht fehl gehen, wenn man annimmt, daß der tuberkulöse Lungenprozeß infolge der Lungensyphilis lediglich vorübergehend zum Aufflackern gekommen ist und mit der durch die spezifische Behandlung erzielten Heilung der Syphilis wieder in ein Latenzstadium übergegangen oder vielleicht gleichzeitig zur Ausheilung gekommen ist.

Die Serodiagnostik hat sich in diesem Fall nicht nur als diagnostisches Hilfsmittel erwiesen, durch welches allein ein jahrelang hindurch verkannter Krankheitsfall der einzig aussichtsvollen Therapie zugeführt werden konnte, sondern hat ihren besonderen Wert auch darin zu erkennen gegeben, daß man auf Grund des positiven Ausfalles trotz einer Zeit lang schon angewendeten spezifischen Behandlung zur Fortsetzung derselben gedrängt wurde. Der Fall lehrt in einwandfreier Weise, daß bei ungenügend behandelten Syphilisfällen die antisyphilitische The-



rapie energisch fortgesetzt werden muß, bis der negative Ausfall der Reaktion oder eine starke Herabsetzung der Titres anzeigt, daß im Blute keine komplementverankernden Stoffe mehr kreisen. Denn wie in mehreren anderen von uns beobachteten Fällen schwerer Lues verschwanden unter dem Einfluß energischer Therapie nicht nur die klinischen Erscheinungen, sondern auch die komplementverankernden Stoffe.

So spärlich unsere klinischen Details auch anderen Kasuistiken gegenüber zu sein scheinen, so wird man doch zugeben müssen, daß wir über einige so markante Beobachtungen verfügen, daß wir aus vollster Überzeugung in der Lage sind, der klinischen Brauchbarkeit der Wassermann'schen Reaktion das Wort zu reden.

Zum Schluß möchten wir nur auf einige Punkte noch hinweisen, die uns ebenfalls praktisch sehr bedeutungsvoll erscheinen und auch einige Worte über die Indikationsstellung zur Therapie beifügen.

In der allgemeinen Praxis wird sich die Serodiagnostik der Syphilis sicher noch ein weites Feld erobern. Wir wollen nur erinnern an die große Zahl von Ulcerationen an den verschiedensten Körperteilen, namentlich an den Unterschenkeln von Frauen, die so oft ätiologisch unklar sind und jeder Therapie trotzen. Ein großer Prozentsatz davon wird sich zweifellos als syphilitisch erweisen lassen. In die gleiche Kategorie gehören Narben der verschiedensten Art, über deren Zustandekommen die Patienten oft eine sehr unzureichende Auskunft zu geben wissen und deren Provenienz unter Umständen auch serologisch auf Lues zurückgeführt werden kann. Von Anginen, die wir zu den manifesten Erscheinungen der Lues rechnen dürfen, wenn sie spezifischer Natur sind, werden wir immer einen positiven Ausfall der Reaktion bekommen und damit die Ätiologie und die Therapie klarlegen.

Nicht vergessen dürfen wir das große Gebiet der Erkrankungen des Gefäßsystems und des Herzens mit den mannigfachen Erscheinungen von sclerosierenden Prozessen, von aneurysmatischen Ausweitungen und myokarditischen Veränderungen, sowie Störungen im Klappenmechanismus, von denen wir pathologisch-anatomisch wissen, daß sie zum Teil Residuen einer alten Lues sind. Das gleiche läßt sich von einer großen Anzahl hartnäckiger Erkrankungen des Auges sagen.

Ebenso wertvoll ist die Entscheidung in der gynäkologischen Praxis, durch den Ausfall der Serodiagnostik, ob sich bei einer Frau wiederholte Aborte und Frühgeburten auf eine luetische Infektion zurückführen lassen, oder ob sie andere konstitutionelle Ursachen haben. Dies scheint uns ein besonders dankbares Gebiet für den Frauenarzt zu sein.



Psychologisch und sozial von der größten Bedeutung ist ferner das Ergebnis der Serumreaktion für solche Klienten des Arztes, die mit sicherer oder zweifelhafter Lues um den Ehekonsens bitten. Es dürfte die WASSERMANN'sche Reaktion in dieser Beziehung in eine Reihe zu stellen sein mit der mikroskopischen Untersuchung des Exkretes eines Gonorrhoikers; dieselbe an Exaktheit und Zuverlässigkeit vielleicht sogar noch übertreffen. An dieser Stelle wollen wir auch nicht unerwähnt lassen die nicht geringe Zahl von Sexualneurasthenikern, die der Arzt im Laufe der Jahre in der Sprechstunde zu sehen Gelegenheit hat und für die der negative Ausfall der Reaktion die Erlösung von mancher hypochondrischen Depression bringen, wenn nicht schwerere psychische Störungen verhindern kann.

Nun noch einige Worte über die Beziehungen der Serodiagnostik zur Therapie. Die Behandlungsweise der Syphilis in den einzelnen Stadien ist ja ein Gebiet, das noch im Flusse und durchaus nicht abgeschlossen ist. Diese Tatsache geht schon aus der großen Anzahl von antisyphilitischen Mitteln hervor, die alljährlich auf den Markt geworfen werden und aus dem Wechsel, den auch ernsthafte Therapeuten von Zeit zu Zeit in der Anwendung von antiluetischen Präparaten eintreten lassen. Immerhin scheint das Quecksilber doch seine dominierende Stellung in der Luestherapie zu behalten und dafür sprechen auch unsere Beobachtungen. Wir wollen uns keineswegs anmaßen, in dieser Beziehung ein entscheidendes Urteil zu fällen, aber unser Material lehrt doch, daß nach der Anwendung energischer Schmierkuren am eklatantesten die erst positive Reaktion bei Syphilitikern zu verschwinden scheint. Wir sind der Überzeugung, daß einerseits bei nicht oder ungenügend behandelten Fällen die Behandlung so lange fortzusetzen ist, bis wir einen negativen Ausfall oder eine starke Abnahme der Reaktion bekommen und andererseits, daß mit der Therapie schon zu beginnen ist, bevor die Serumreaktion positiv ausfällt, sobald man eine luetische Infektion anzunehmen berechtigt ist, oder sie gar klinisch feststellen konnte.

Auf Grund unserer Untersuchungen ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

1. Die Serumdiagnostik der Syphilis ist zur Unterstützung der klinischen Diagnostik und die Indikationsstellung zur Therapie der Syphilis ein vorzügliches Hilfsmittel.

2. Der positive Ausfall der Reaktion während des Latenzstadiums ergibt mit Sicherheit, daß eine latente, der Behandlung dringend bedürftige, oder eine manifeste Lues vorliegt.

3. Differentialdiagnostisch ist der positive Ausfall der Serodiagnostik bei ätiologisch zweifelhaften Leiden aus der internen, chirurgischen,



gynäkologischen, psychiatrischen und Kinderpraxis von entscheidender Bedeutung.

4. Der negative Ausfall der Reaktion lehrt, daß das Individuum entweder nicht syphilitisch ist oder daß eine etwa vorhandene Lues temporär oder dauernd geheilt ist. Menschen, welche sicher nie syphilitisch waren, ergeben stets eine negative Reaktion.

5. In zweifelhaften Fällen muß die Seroreaktion öfter wiederholt werden und kann dann zuweilen, namentlich wenn manifeste lubiöse Krankheitslokalisationen (Geschwüre usw.) auftreten, zur Sicherheit führen, auch wenn der Ausfall negativ ist. Bei Erkrankungen des Nervensystems ist neben Blut Liquor cerebrospinalis zur Untersuchung heranzuziehen.

6. Der positive Ausfall der Reaktion verlangt bei nicht oder ungenügend behandelten Fällen die sofortige Einleitung einer energischen Schmierkur. Positive Reaktion bei behandelten Fällen manifester oder latenter Lues gibt gleichfalls, wenn nicht unmittelbar vorher Quecksilberkuren gemacht sind, die Indikation für Einleitung einer energischen Therapie ab, besonders bei Eltern kongenital-syphilitischer Kinder, bei Frauen syphilitischer Männer und bei Ehekandidaten sowie bei Frauen, die wiederholt Aborte gehabt haben.

7. Der negative Ausfall der Probe wird im allgemeinen bei manifesten Erkrankungen sowohl wie im Latenzstadium der Lues die Wahrscheinlichkeit der Annahme, daß Lues nicht vorliegt, vielfach steigern. Wenn mehrmalige Untersuchungen beim Bestehen von den auf primäre und sekundäre Lues verdächtigen Erscheinungen negativ ausfallen, vorausgesetzt, daß keine Hg-Behandlung stattfindet, so läßt sich Lues fast sicher ausschließen. Immerhin wird die Diagnose ex juvantibus auch da noch zu einer definitiven Entscheidung führen können.

Zum Schlusse möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor Jadassohn für die Überlassung einer größeren Anzahl von Serumproben, die von sicher syphilitischen, auf der ihm unterstellten Krankenabteilung für Haut- und Geschlechtskranke des Inselspitals behandelten Patienten stammten, und der zugehörigen Angaben aufrichtig zu danken.



Literaturverzeichnis.

In diesem Verzeichnis sind nur die allerletzten Veröffentlichungen sowie diejenigen aufgeführt, in denen zusammenfassende Literaturübersichten enthalten sind.

Mühsam, H., Die klinische Leistungsfähigkeit der Serodiagnostik bei Lues. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 10, S. 490.

Fischer u. Meier, Über den klinischen Wert der Wassermann'schen Serodiagnostik bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 52, S. 2169.

Marie u. Levaditi, Les anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux et de tabetiques. Ann. de l'Institut Pasteur, 1907, N. 2, p. 138.

Levaditi u. Yamanouchi, Le séro-diagnostic de la Syphilis. C. R. Soc. Biologie 1907, t. II, p. 740. — Séro-reaction de la Syphilis et de la paralysie générale. Ibidem 1908, t. I, p. 27.

Karewski, Über die Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion für die chirurgische Differentialdiagnose. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 1, S. 15.

Cohen, Die Serodiagnose der Syphilis in der Ophthalmologie. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 18, S. 877.

Levaditi, Ravaut u. Yamanouchi, Localisation nerveuse de la Syphilis et propriétés du liquide cephalo-rachidien. C. R. Soc. Biologie 1908, t. I, p. 814.

Grosz, S. u. Volk, R., Serodiagnostische Untersuchungen bei Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 18.

Bering, Die praktische Bedeutung der Serodiagnostik bei Lues. Münchener med. Wochenschr. 1908, Nr. 48.

Fraenkel u. Much, Über die Wassermann'sche Serodiagnostik der Syphilis. Münchener med. Wochenschr. 1908, Nr. 12.

Coenen, H., Die praktische Bedeutung des serologischen Syphilis-Nachweises in der Chirurgie. Beiträge zur klin. Chirurgie Bd. 60, Heft 1/2.

Schatiloff u. Isabolinsky, Untersuchungen über die Wassermann-Neisser-Bruck'sche Reaktion bei Syphilis. Zeitschr. für Immunitätsforschung und experim. Therapie Bd. I, Heft 2.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.
Direktor: Prof. Dr. W. KOLLE.]

Über die Beziehungen des nach Ehrlich's Methode bestimmten Antitoxingehaltes des Diphtherie-Serums zu dessen Heilwert.

Von Dr. G. **BRÜSTLEIN.**

Geschichtliches.

Schon bei den ersten von v. BEHRING, KNORR und WERNICKE in größerem Umfange vorgenommenen Immunisierungen stellte es sich heraus, daß keineswegs alle mit Diphtherie-Giften vorbehandelten Tiere ein gleich wirksames Serum gaben. Daraus entstand die Notwendigkeit. die Sera, welche zur Behandlung diphtherie-kranker Kinder dienen sollten. vor der Abgabe an die Ärzte zu prüfen.

Die ersten Versuche der Wertbestimmung wurden folgendermaßen ausgeführt: Es wurden Meerschweinchen mit lebenden Kulturen infiziert und dann wurde die Anzahl Tage bestimmt, die zwischen Infektion und Tod lagen. Dadurch, daß man nun diesen Tieren nach erfolgter Infektion das zu prüfende Serum in verschiedenen Dosen einspritzte. versuchte man die Serummenge zu bestimmen, welches das Tier vor dem Tode zu bewahren vermochte und, wenn dies nicht der Fall war, lebensverlängernd wirkte. Bei diesen Versuchen trat jedoch bald zu Tage. daß außer der genauen Zeitbebestimmung noch eine ganze Reihe anderer Faktoren für den Ausfall der Prüfung in Rechnung zu ziehen sei, wenn man annähernd richtige Resultate erzielen wollte. In erster Linie mußte das Gewicht der einzelnen Tiere genau berücksichtigt werden. Diese mußten ferner unter gleichen Bedingungen leben, der Infektionsstoff, wie das Serum, mußte ihnen möglichst auf gleiche Art eingespritzt werden, an korrespondierender Körperstelle. Wie zu erwarten, war es von Bedeutung, ob das Serum vor, nach oder mit dem Infektionsstoffe eingespritzt wurde; sowie ferner, ob man die Flüssig-



keiten dem Tiere subkutan einverleibt oder sie direkt in eine der großen Körperhöhlen, oder endlich in die Blutbahn bringt, denn die Resorption ist an jeder Stelle eine ganz andere. Bei den weiteren Versuchen stellte sich nun heraus, daß die lebenden Kulturen, mit welchen man die Wertbestimmung vollzog, sich als unbrauchbar erwiesen, wenn man auf ein genaues Resultat des Versuches Anspruch machte, weil erstens die absolut notwendige genaue Dosierung der lebenden Diphtheriebazillen große Schwierigkeiten bereitet und weil es zweitens in der Regel sehr schwer ist, Kulturen auf demselben Virulenzgrade zu erhalten. Drittens machte man auch sehr bald die Erfahrung, daß die Empfindlichkeit und Widerstandsfähigkeit der einzelnen Tiere den lebenden Diphtheriebazillen gegenüber sehr verschieden sind.

Die beschriebene Serumprüfung erzielte so ungenügende Resultate, daß sie von v. Behring, Wernicke und Knorr verlassen wurde, die im Jahre 1893 die Vergiftung an Stelle der Infektion setzten, und anstatt der Bestimmung des Heilwertes die des Immunisationswertes der Sera einführten. Die Tiere erhielten erst mehrere Stunden nach der Einverleibung des Serums das Gift injiziert.

Hierbei war die Voraussetzung, daß der Heilwert eines Serums in einem stabilen Verhältnisse steht zu seinem Immunisationswerte. Bei weiteren Versuchen ergab sich, daß man zur Erzielung sicherer Resultate mit einem Multiplum der sicher tödlichen Dosis arbeiten mußte.

Ferner handelte es sich nun darum, einen Maßstab zu finden, um Vergleiche zu ermöglichen. Da man aber weder Toxin noch Antitoxin im Zustande der chemischen Reinheit herstellen konnte, mußte von vornherein mit einem willkürlich gewählten Maßstabe vorlieb genommen werden. v. Behring stellte eines seiner Sera als Normalserum auf und bezeichnete seinen Wirkungswert folgendermaßen: „Der tödliche Ausgang der Vergiftung eines Meerschweinchens von mittlerem Körpergewicht (ca. 500 g) mit 0.8 ccm von meinem alten Diphtheriegift wird durch das Diphtherie-Normalheilserum verhütet, wenn eine Viertelstunde vor der subkutanen Injektion der Giftlösung demselben Meerschweinchen an einer von der Giftinjektionsstelle entfernten Hautpartie das Serum in einer Menge von 1 : 100 (ca. 5 ccm) subkutan appliziert wird.“ Als Normaldiphtheriegift bezeichnete er das Gift, welches in einem ccm die tödliche Dosis für 25000 g Meerschweinchen oder für 100 Meerschweinchen von je 250 g enthielt. Auf dieser Grundlage entwickelten dann v. Behring und Ehrlich den Begriff der Immunitätseinheit (I.-E.) oder der Antitoxineinheit (A.-E.). Es wurden darunter diejenigen Mengen Serum verstanden, welche im Stande sind, die zehnfach sicher tödliche Dosis zu neutralisieren.

Zu derselben Zeit führte EHRLICH eine noch genauere Prüfungsmethode ein, indem er Gift und Gegengift nicht getrennt, sondern gemischt einspritzte. Zur 10fach tödlichen Giftdosis in steigenden Mengen wurde die zu prüfende Flüssigkeit (Blutserum oder Milch) zugemischt und, um die Versuchsbedingungen möglichst gleich zu gestalten, durch Zusatz von Kochsalzlösung auf 4 ccm gebracht. Diese Mischungen wurden jungen Meerschweinchen von 200 – 300 g unter die Haut gespritzt. Ist im Gemische mehr Gift als durch Serum neutralisiert wird, enthalten, dann stellt sich schon in den nächsten Tagen nach der Injektion eine örtliche Infiltration ein. Bleibt eine tödliche Giftdosis oder mehr ungesättigt, so erfolgt der Tod des Tieres.

Es zeigte sich aber bald, daß die Bakteriengifte außerordentlich veränderlich sind und sich namentlich mit dem Alter abschwächen, was zur Folge hatte, daß ganz minderwertige Sera in den Handel kamen. Vor der Verwertung dieser minderwertigen Sera, die, wie wir heute wissen, nicht wirksam sein können, warnte bei den im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin angestellten Versuchen namentlich ROBERT KOCH und drang mit darauf, höherwertige Serapräparate herzustellen. Um sich aber ein klares Bild über ein Serum machen zu können, war auch eine genaue Wertbestimmungsmethode notwendig. Es war deshalb sehr zu begrüßen, als EHRLICH seine jetzt fast allgemein geltenden Prüfungsmethoden ausarbeitete. Es werden denn auch heute sämtliche deutschen Heilsera im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. geprüft, bevor sie in den Handel kommen. Auch in der Schweiz wird in gleicher Weise verfahren. Die Gifte, welche für die Prüfung in Anwendung kommen, sind alte Bouillondiphtheriekulturen, die mehrfach mit Toluol geschüttelt werden, wobei die Bakterien zu Grunde gehen. Mit einer konservierenden Toluolschicht bedeckt, wird das Toxin nahezu 1 Jahr lang an einem dunkeln kühlen Orte aufbewahrt, nach welcher Zeit die molekularen Umlagerungen höchstens noch sehr langsam und innerhalb mäßiger Grenzen erfolgen. Hieraus werden an einer Reihe von Meerschweinchen von 250 g die folgenden 3 Werte bestimmt:

1. Die einfach tödliche Dosis.
2. Die Dosis, welche 1 I.-E.-Heilserum genau sättigt $= L_0 =$ vollkommene Neutralisation. ($L =$ Limes der Wertbestimmung.)
3. Die Dosis, bei welcher nach Zusatz von 1 I.-E. noch soviel Gift im Überschuß vorhanden ist, daß die Meerschweinchen am 4. Tage (ausnahmsweise am 3. oder 5. Tage) an der Vergiftung zu Grunde gehen $= L\dagger =$ tödlicher Giftüberschuß. Die Differenz: $D = L\dagger - L_0 =$ einfach tödliche Dosis des Toxins.



Da sich nach Untersuchungen EHRLICH's im Diphtheriegift neben zwei primären Giften, die ganz von einander verschieden sind, dem Toxin und dem Toxon, noch eine ganze Anzahl sekundärer Gifte aufhalten, die eine verschiedene Avidität zum Antitoxin besitzen, gehen die beiden analysierbaren Funktionen der Gifte, ihre Giftwirkung und ihre Fähigkeit, Antitoxin zu binden, durchaus nicht zahlengemäß parallel und weil die sekundären molekularen Umlagerungen, bei welchen die ungiftigen, aber antitoxin-bindenden Toxoide entstehen, vom Augenblicke an, wo das Gift sich bildet, vor sich gehen und erst nach etwa einem Jahre aufhören, so ist es verständlich, daß man bei Wertbemessungen zu verschiedenen Zeiten mit ein und demselben Gifte ungleiche Resultate erzielte.

EHRLICH verließ deshalb das Gift als Träger der Maßeinheit und setzte an dessen Stelle das Antitoxin. Der Maßstab, den er dadurch erhielt, ist auch leichter aufrecht zu erhalten, was durch eine fortgesetzte Kontrolle geschieht, als dies je bei dem Toxinmaßstabe möglich gewesen wäre. Für den Ausgangspunkt der Prüfung wird jetzt ein im Vakuum bei niederer Temperatur getrocknetes Heilserum verwendet, das so aufbewahrt werden kann, daß es nichts an seinem Antitoxingehalte einbüßt. Zu diesem Zwecke befindet es sich in einem luftleeren, absolut trockenen Gefäße vom Lichte geschützt. Alle 2–3 Monate wird ein Röhrchen geöffnet und das Serum in 200 g Glyzerin-Wassergemisch gelöst. Da jedes Röhrchen zwei Gramm Trockenserum von bekanntem Antitoxingehalt enthält, besitzt die Lösung an Antitoxin in 1 ccm den 100sten Teil vom Gehalte des Trockenserums. Diese Lösung bleibt 2—3 Monate lang unverändert und dient deshalb zur Nachprüfung der L_0- und $L_\dagger$-Werte des zu den Untersuchungen benutzten Giftes und wird als Standardserum bezeichnet. Das Serum wird dann geprüft, indem man die Serummenge bestimmt, die nötig ist, um mit dem Prüfungsgifte den Wert $L\dagger$ zu erhalten.

Die Einspritzungen macht man an der Bauchseite des Meerschweinchen, die Kanüle wird zwischen Brustbein und Achselhöhle eingestochen.

Es ist also das Verdienst EHRLICH's, als erster eine genaue zahlenmäßige Untersuchung über antitoxische Immunität und Immunitätssteigerung vorgenommen zu haben, was nicht nur eine rein theoretische, sondern noch vielmehr eine praktische Bedeutung hat, denn es genügt nach fast allgemein geltender Ansicht nicht, um eine Heilung zu erzielen, einem durch Toxin erkrankten Tiere oder Menschen ein Serum einzuspritzen, in welchem man das entsprechende Antitoxin nachweisen konnte, sondern es kommt darauf an, dieses Antitoxin im Serum, welches man verwendet, in möglichst großer Menge angehäuft zu haben. Auch



EHRLICH war es, der uns gezeigt hat, daß man durch immer steigende Einverleibung von Toxineinheiten ein Serum in seinem Gehalte an Antitoxin steigern kann, auf welchem Prinzipe allgemein heute die Gewinnung von Antitoxin in der Praxis beruht.

Erfahrungen am Krankenbett.

Es sei zunächst bemerkt, daß sich bisher die mit dem Diphtherie-Antitoxin gemachten Erfahrungen der Praxis mit der theoretischen Annahme bezüglich eines hohen Gehaltes von Antitoxineinheiten decken. Der mittels der EHRLICH'schen Mischungsmethode festgestellte Gehalt an Immunitätseinheiten ist auch ein Maßtab für den Heilwert des Serums eim kranken Menschen. Erst kürzlich hat MORGENROTH diese Erfahrungstatsache kritisch auch bezüglich der theoretischen Seite untersucht. „Von der Voraussetzung ausgehend, daß die Wirkung des Diphtherie-Antitoxins eine direkte ist, stellt man sich den Effekt des Heilserums bei der Behandlung der Diphtherie in zweifacher Weise vor. Bereits nachdem ein Bruchteil des meist subkutan injizierten Antitoxins resorbiert ist, muß das in der diphtherischen Membran gebildete Toxin sofort bei seinem Eintritt in die Blutbahn einem unübersteiglichen Wall begegnen, welcher die empfindlichen Gewebe vor seinem Angriff schützt; es muß das im Blutplasma kreisende Antitoxin vermöge seines spezifischen Bindungsvermögens selbst die geringste mit ihm zugleich in Lösung befindliche Menge des Toxins bis auf die letzte Spur binden und damit dauernd unschädlich machen. — Es ist klar, daß die Wirkung des Antitoxins, welche dem andringenden Toxin den Weg verlegt, mehr oder weniger für die günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs verantwortlich gemacht werden muß. Man spricht auch, auf die eben ausgeführte Wirkung des Antitoxins sich stützend, mit Recht im klinischen Sinne von einer Heilwirkung. Bekanntlich hängt nach EHRLICH's Vorstellungen die Giftwirkung der Toxine vor allem davon ab, daß sie mit gewissen Bestandteilen des Protoplasmas der giftempfindlichen Zellen, den Rezeptoren, eine Bindung eingehen. — Die Vorgänge, welche sich bei der Neutralisation des Toxins durch das Antitoxin im Kreislauf abspielen, sind auf Grund dieser (der EHRLICH'schen) Anschauungen unschwer zu verstehen, dagegen ist die sensu strictiori verstandene „Heilwirkung" des Serums, bei welcher bereits von der giftempfindlichen Zelle gebundenes Toxin dieser wieder entrissen wird, theoretisch weit schwieriger klar zu fassen und der experimentellen Behandlung nicht leicht zugänglich."

Daß auch bei der Diphtherie des Menschen die Grenzen ziemlich eng gezogen sind, ergibt sich aus den verhältnismäßig ungünstigen



Heilerfolgen bei später Anwendung des Serums. MORGENROTH kommt zu folgendem Schlusse: „Auf alle Fälle genügen die bis jetzt vorliegenden experimentellen Ergebnisse, um die Forderung aufzustellen, daß möglichst große Antitoxinmengen zur Anwendung kommen.“

In Übereinstimmung dazu stehen auch die an Tieren ausgeführten Versuche von DÖNITZ, welche die Zeit ermitteln sollten, nach welcher das von den Zellen gebundene Diphtheriegift denselben noch entrissen werden könne, und die Menge des hierzu nötigen Antitoxins festsetzen sollten. Auch sie ergaben, daß eine eigentliche Heilung nur sehr selten eintritt und daß, um eine solche zu erreichen, schon nach kurzer Zeit eine viel größere Antitoxinmenge nötig ist.

Angriffe auf die Brauchbarkeit der Ehrlich'schen Wertbestimmung.

So standen die Verhältnisse, als KRAUS und SCHWONER mit der Behauptung auftraten, daß der Heilwert des Diphtherieserums nicht dem Gehalt an Immunitätseinheiten, sondern der Avidität der Rezeptoren, die Toxine zu binden, parallel gehe. Die EHRLICH'sche Mischungsmethode zeige die Avidität und damit die Heilkraft der Sera nicht an. Bereits früher hatte ROUX ähnliche Behauptungen aufgestellt, die jedoch von der Mehrzahl der Serumforscher nicht als zutreffend anerkannt wurden.

ROUX injiziert, zur Feststellung der Wertigkeit eines Serums, Meerschweinchen zuerst Antitoxin und dann nach 12 Stunden Toxin oder lebende Kulturen. Er baut seine Wertbemessung nicht auf die antitoxische, sondern auf die immunisierende, präventive Kraft eines Serums. Sein Serum besitzt z. B. eine präventive Kraft von 50 000, wenn 0.01 ccm Serum ein Meerschweinchen von 500 g gegen eine Giftdosis schützt, die Kontrolltiere innerhalb 36—40 Stunden tötet. Die heilende Kraft ermittelt er dadurch, daß er Tieren zuerst die akut tödliche Giftdosis einspritzt und dann nach 6 Stunden subkutan Serum. Retten z. B. 0.05 ccm von einem Serum ein Tier von 500 g Gewicht, dann hat dieses Serum einen heilenden Wert von 10 000.

Auf dem X. Internationalen Hygiene-Kongreß in Paris im Jahre 1900 stellte ROUX auf Grund der Versuche von MOMON und DANYSZ die Behauptung auf, es bestehe eine Parallele zwischen dem antitoxischen Wert, d. h. dem Gehalt eines Serums an I.-E. und den präventiven und kurativen Werten desselben Serums nicht, sondern es kämen Seris, die einen hohen Gehalt an I.-E. haben, unter Umständen weit geringere heilende und schützende Eigenschaften zu, als Seris, die nach der Bestimmung des Gehaltes an I.-E. viel minderwertiger sein müssen.



Ehrlich machte daraufhin Roux aufmerksam, daß die Resorptionsverhältnisse bei den einzelnen Tieren sehr verschieden sind, was berücksichtigt werden müsse; auch die Resorptionsverhältnisse von Gift und Antitoxin seien ungleich.

Um die angegebenen Fehlerquellen zu vermeiden, injizierte Marx Serumdosen intraperitoneal, um damit eine schnelle und gleichmäßige Resorption zu erzielen. Das Gift wurde von ihm in stets gleichen Mengen und in der gleichen Flüssigkeitsmenge suspendiert an immer der gleichen Stelle des Unterhautzellgewebes in der Mittellinie des Bauches eingespritzt.

Seine Experimente gliederten sich folgendermaßen:

1. Heilversuche an Meerschweinchen.
2. Immunisierungsversuche an Meerschweinchen.
3. Heilversuche an Kaninchen.
4. Immunisierungsversuche an Kaninchen.

Das Ergebnis aller seiner Versuche war, entgegen dem von Roux erzielten, daß der Heilwert, sowie die immunisierende Eigenschaft eines Diphtherieheilserums durchaus abhängig ist von dem Gehalte desselben an Immunitätseinheiten, und daß deshalb die Anschauung Roux's, daß der präventive und kurative Effekt der Diphtherieheilsera noch besonders bestimmt werden müsse, nicht zu Recht bestehe. Es sei gleichgültig, welcher der drei Faktoren der Wertbestimmung des Diphtherieserums zugrunde gelegt werde. Es sei deshalb, da die Bestimmung des Gehaltes an Immunitätseinheiten nach der Ehrlich'schen Methode nicht nur am leichtesten durchzuführen sei, sondern weil sie auch bei weitem die genauesten und exaktesten Resultate gebe, diese Bestimmung allen anderen vorzuziehen.

Roux versuchte später noch einmal, auf Grund der Arbeiten seines Schülers Cruveilhier, seiner Auffassung in der so wichtigen Frage zum Siege zu verhelfen. Jedoch auch diesmal wieder war der Erfolg nicht der erwünschte, weil Steinhardt und Banzhof, die die Versuche von Cruveilhier nachprüften, zu entgegengesetzten Resultaten gelangten.

Kraus und Schwoner, auf deren Arbeiten wir etwas ausführlicher eingehen müssen, bedienten sich bei ihren Versuchen, wie Marx, nicht der Bakterien, sondern des Toxins. Sie benutzten stets dieselben Giftlösungen, deren letale Dosis für Kaninchen und Meerschweinchen genau ausgewertet wurde. Die niedrigwertigen Sera wurden auf den Todwert geprüft, so daß sie den Ehrlich'schen Werten entsprachen, die hochwertigen Sera hingegen nicht immer ausgewertet. Die Autoren legten deshalb nicht viel Wert auf eine genaue Bestimmung der hochwertigen Sera, weil es sich ja nur darum handelte, zu zeigen, daß mit der Hochwertigkeit

dieser Sera, die sicher höherwertiger waren, als die genau bestimmten 200- und 150fachen, sich häufig ihre Qualität verschlechtert. Die Versuche wurden an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt. Hierzu spritzten sie 1000 g schweren Kaninchen die 20fach letale Giftdosis intravenös ein und $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 Stunde später, auf demselben Wege, verschiedenwertiges Serum. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß 75 Einheiten eines 50fachen Serums ebenso wirkten wie 450 eines 300fachen, wie 800 eines 400fachen, 750 eines 500fachen und 1200 eines 400fachen Serums. Die Tiere, welche vom 50fachen 1.5 ccm erhielten, blieben ebenso am Leben wie die, welche 1.5, 2.0, 3.0 ccm eines 300-, 400-, 500fachen erhielten.

Als weiteres Resultat dieser Versuche ergab sich, daß nach Anwendung von 375 A.-E. eines 250fachen, 350 A.-E. eines 300fachen, 500 eines 500fachen, 750 eines 500fachen, 600 eines 400fachen der Tod der Tiere innerhalb 7 Tagen eintrat im Gegensatze zu Tieren, welche 75, 45, 150, 300 A.-E. niedrigwertiger Sera erhielten und die am Leben blieben oder spät zugrunde gingen.

Kraus und Schwoner ziehen aus diesen Versuchen an Kaninchen den Schluß, „daß im Heilversuch in der Regel umsomehr Antitoxineinheiten notwendig sind, um Heileffekte zu erzielen, je hochwertiger die Sera sind und daß im allgemeinen Sera mit niedrigem Antitoxingehalt in 1 ccm (50 – 150fach) an Heilkraft den hochwertigen überlegen sind, insofern als weniger Antitoxineinheiten zur Heilung notwendig sind als von hochwertigen“.

Die beiden Forscher blieben aber nicht nur bei diesen Versuchen stehen, da wohl nicht alle ganz ihren Wünschen entsprachen: „Wenn auch diese Versuche mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hinweisen, daß die Voraussetzung über die engen Beziehungen der Heilkraft und der Wertigkeit des Diphtherieserums, welche die Grundlage der Ehrlich'schen Wertbestimmung bilden, nicht richtig sein dürfte, haben wir doch nach weiteren Stützen für die mitgeteilten Befunde gesucht. Zunächst war der Grund maßgebend, daß die Heilversuche mit großen Giftdosen, 20fach letale Dosis, keine konstanten Resultate lieferten. Es zeigte sich häufig, daß bei einer gleichen Serumdosis ein Tier am Leben blieb, ein anderes ging zugrunde. Auch dieser Fall trat manchmal ein, daß Kaninchen im Heilversuch auf eine höhere Serumdosis zugrunde gingen, wogegen sie auf eine niedrige am Leben blieben. Viel konstantere Resultate ließen sich gewinnen, wenn kleinere Giftmengen (einfach tödliche Dosis) benutzt wurden. Aber selbst in diesen Versuchen zeigte es sich manchmal, daß z. B. 0.3 ccm Serum nicht gewirkt haben, wohl aber 0.1 ccm. Es scheint, daß die Stärke der Giftbindung bei gleicher Giftdosis und nach gleicher Zeit bei



Kaninchen eine ganz verschiedene individuelle sein dürfte, so daß gleiche Serumdosen desselben Serums einmal heilen, das andere Mal dazu nicht im Stande sind." Um nun ganz sichere Resultate zu erzielen, wurden für weitere Versuche von den beiden Forschern Meerschweinchen herangezogen, welche, wie schon früher gesagt, die geringsten individuellen Schwankungen aufweisen sollen. Den Meerschweinchen wurde die mehr als 3fach tödliche Giftdosis seitlich subkutan eingespritzt und nach $^1/_2$, 1 und 2 Stunden Antitoxin auf der andern Seite des Brustkorbes, auch wieder subkutan.

Es zeigte sich nun, daß eine halbe Stunde nach der Giftinjektion von hochwertigem Serum fast ebensoviel Antitoxineinheiten notwendig waren zur Heilung, wie von niedrigwertigem. „Der Versuch würde natürlich", sagen KRAUS und SCHWONER, „den früheren an Kaninchen ausgeführten widersprechen und im Sinne EHRLICH's zu verwerten sein. Dieser hier mitgeteilte Versuch spricht, wie sich zeigen wird, aber nur dafür, daß nach einer halben Stunde das Toxin von der Subkutis aus nicht resorbiert sein könnte. Die nachträgliche Seruminjektion vermag das Gift noch lokal zu neutralisieren. Es kommt bei der Bemessung des Heilwertes, wie DÖNITZ schon betont, hauptsächlich auf die Neutralisation des an die inneren Organe bereits gebundenen Toxins an."

Das Zeitintervall zwischen Gift- und Seruminjektion wurde deshalb nach diesem negativen Resultate auf 1 und 2 Stunden verlängert.

KRAUS und SCHWONER brauchen bei diesen Zeitintervallen, um ihre Tiere heilen zu können, nicht gleichviel Antitoxineinheiten eines hochwertigen Serums wie vom niedrigwertigen, sondern entsprechend der Wertigkeit eines Serums häufig entsprechend mehr Antitoxine und verlangen auf Grund ihrer Versuche, daß von den hochwertigen Seris zum mindesten gleiche Mengen injiziert werden, wie vom 150—100fachen. Ja sie gehen noch weiter, indem sie sagen: „Es ist aber möglich, daß sogar, wie diese Versuche lehren, manche hochwertigen Sera in dieser Menge weniger wirksam sein dürften als niedrigwertigere. Diese Fragen wollen wir aber noch nicht in Diskussion stellen, solange klinische Vergleiche, angestellt mit gleichen Mengen niedrigwertigen und hochwertigen Serums, nicht vorliegen."

Da ihre Versuche weiter ergaben, daß unabhängig vom Antitoxingehalt, ein niedrigwertiges Serum schlechter oder besser wirken kann als ein anderes gleichwertiges, daß aber auch ein hochwertiges Serum manchmal eine viel höhere Heilkraft haben kann, als andere gleichwertige oder daß es umgekehrt weniger wirksam sein kann, meinen sie ferner: „Wir vermuten, daß die Heilkraft der Sera, i. e. deren Avidität, eine Eigenschaft der Antitoxine, ebenso variabel sein dürfte, wie der Antitoxingehalt desselben. Die größte Avidität hängt offenbar mit einer

bestimmten Menge der Antitoxine zusammen (50—100—150fach), kann aber auch bei diesen Seris ab- und zunehmen, im Organismus und in vitro sich ändern, um desto mehr sinkt gewöhnlich in der Regel die Avidität."

Kraus und Schwoner erwähnen noch in ihrer Arbeit zwei Versuche (Leander und Laudon), mit welchen sie beweisen wollen, daß die Beziehungen zwischen Heilwert und Antitoxinmenge sehr lockere sein können. In beiden Versuchen werden zwei Sera, die durch Aderlaß zu verschiedenen Zeiten von den gleichen Tieren gewonnen wurden, miteinander verglichen. Bei der zweiten Prüfung war, gegenüber der ersten, die Menge der Antitoxine zurückgegangen und trotzdem war eine geringere Serumdosis notwendig, um damit den gleichen Effekt, die Heilung, zu erzielen. Die beiden Versuche bestimmen die Forscher, folgenden Satz aufzustellen: „Auch für die Überprüfung der Sera lassen sich bereits an diesen Beispielen Anhaltspunkte dafür gewinnen, daß die jetzige Art der Überprüfung nach dem Antitoxingehalt und die daraus abgeleiteten Bestimmungen nicht den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen dürften."

Den Schluß der Arbeit bildet eine zusammenfassende Übersichtstabelle der Versuche mit folgender Erläuterung: „Wenn wir die hier gefundenen Tatsachen zusammenfassend betrachten, ergibt sich zunächst als prinzipiell wichtige Errungenschaft, daß den Antitoxinen neben ihrer spezifisch neutralisierenden Eigenschaft eine für Heilsera wichtige Eigenschaft zuzuschreiben sei — die Avidität. Diese Eigenschaft befähigt die Antitoxine, in der Zeiteinheit die Toxine lockerer oder fester zu binden oder die Verbindung der Toxine mit den Geweben zu beeinflussen. Danach hängt der Heilwert der Antitoxine nicht von der Menge der Antitoxine allein ab, wie man eben bisher allgemein annimmt, sondern von deren Avidität und deren Stärke. Daraus würde sich auch die notwendige Konsequenz ergeben, daß die bisher geübte Auswertung antitoxischer Heilsera im Mischungsversuch nicht zweckentsprechend sei und durch eine andere, die auf dem Prinzip der Aviditätsbestimmung der Antitoxine aufgebaut ist, ersetzt werden müßte."

„1. Zwischen Antitoxinmenge und Heilwert des Diphtherieserums müssen keine fixen Beziehungen bestehen.

2. Dem hochwertigen (300—600fachen) Diphtherieserum kommt in der Regel eine geringere Heilwirkung als zu solchem, welches wenigerwertig ist (100—150fach).

3. Der Heilwert eines Serums, i. e. Avidität, scheint von der Zu- oder Abnahme der Antitoxinmenge während der Immunisierung unabhängig zu sein.



4. Die Avidität der antitoxischen Sera ist eine prinzipielle Eigenschaft des Antitoxins und soll bei der Wertbemessung berücksichtigt werden.

5. Die bisherige Wertbemessung nach EHRLICH zeigt in ausgezeichneter Weise die Menge der Antitoxine an, berücksichtigt aber nicht den Heilwert eines Heilserums."

EHRLICH und mit ihm die Mehrzahl der Forscher halten sich trotz der Versuche von KRAUS und SCHWONER berechtigt, die Wertbemessung der antitoxischen Sera allein durch die Feststellung ihres Gehaltes an Immunitätseinheiten vornehmen zu dürfen. Sie sehen in der Wertbemessung des Antitoxingehaltes in vitro auch die beste Methode der Bemessung des Heilwertes eines Serums, indem sie annehmen, daß der Immunisierungs- und Heileffekt eines Serums dem Gehalt an Immunitätseinheiten direkt proportional ist.

Aus diesem Grunde bedient man sich auch heute noch, trotz der Versuche von ROUX und CRUVEILHIER, KRAUS und SCHWONER fast allgemein zu Heilzwecken hochwertiger nach EHRLICH ausgewerteter Sera, da man mit diesen den Kranken die größten Antitoxinmengen mit dem geringsten Ballast indifferenter oder gar unter Umständen schädlicher Stoffe zuführt.

Betrachten wir die Versuche von KRAUS und SCHWONER, welche die Grundlage der oben wiedergegebenen Behauptungen bilden, etwas näher, dann fällt uns vor allem die Kürze ihrer Versuchsreihen auf.

Ein erstes Tier bekommt z. B. 0.001 ccm Serum eingespritzt und stirbt nach 2 Tagen. Das folgende erhält von demselben Serum 0.003 ccm und bleibt am Leben. Aus diesem Versuche ziehen die beiden Forscher den Schluß, daß alle Tiere, die weniger als 0.001 ccm Serum erhalten, sterben müssen, während alle, die über 0.003 ccm stehen, davon kommen.

Es ist nun aber schon wiederholt betont worden, daß nicht nur die Kaninchen, sondern daß auch die Meerschweinchen individuell sehr verschieden auf die Injektionen reagieren. Es ist deshalb unbedingt zu verlangen, daß jede Einspritzung an mindestens 2 Paralleltieren ausgeführt werde. Im weiteren muß jede Versuchsreihe doch soweit nach oben und unten hin ausgedehnt werden, bis sie uns ein klares Bild über Tod und Leben der Tiere gibt.

Diesen beiden Hauptbedingungen entsprechen aber die Versuche von KRAUS und SCHWONER in keiner Weise, was folgende Tabelle, die ich ihrer Arbeit entnehme (erste Hälfte der Tabelle IIa) besser zeigt, als es viele Worte tun könnten.



Kurativer Versuch an Meerschweinchen (250 g).

0.1 Toxin subkutan. — Nach einer Stunde subkutan Serum.

Serum	Wert nach EHRLICH	Subkutan injiziertes Serum	Antitoxin-Einheiten	Injiziert am	Meerschweinchen	Überlebt	Tod nach
Leander	600 fach	0.001	0.6	16. Nov.	563	—	2 Tg.
		0.003	1.8	21. „	564	lebt	
Loki	600 „	0.001	0.6	16. „	578	—	2 „
		0.003	1.8	21. „	572	—	9 „
		0.004	2.4	27. „	626	lebt	
Laertes	600 „	0.005	3.0	13. „	665	—	3 „
		0.008	4.8	–	711	lebt	
Landsknecht	600 „	0.001	0.6	2. Jan.	645	—	2 „
		0.003	1.8	14. Dez.	513	lebt	
Landon	500 „	0.003	1.5	14. „	255	—	4 „
		0.005	2.5	–	675	—	2 „
		0.008	4.0	–	658	lebt	
Landsturm	400 „	0.003	1.2	14. Dez.	614	—	17 „
		0.005	2.0	14. „	674	lebt	

Aus ihr ist leicht ersichtlich, daß KRAUS und SCHWONER ihre Versuchsreihen stets nur so weit geführt haben bis ein Tier am Leben blieb. Wer beweist uns nun aber, daß andere Tiere mit der gleichen Serummenge auch am Leben geblieben, ja selbst, daß Tiere mit noch mehr Serum davon gekommen wären? Konnten nicht das eine oder die zwei Tiere, die bei Anwendung niedriger Dosen eingingen, besonders empfindlich sein? Die Antwort auf diese Fragen hätten uns nur Reihen geben können, die, wenn sie nun einmal auch nur mit je einem Tiere aufgestellt waren, doch nach oben und unten hätten weiter ausgedehnt werden müssen.

Auch unsere Versuche haben, wenn ich schon jetzt auf diese hinweisen darf, neuerdings deutlich und klar diese Überempfindlichkeit und die Verschiedenheit in der Empfindlichkeit der einzelnen Tiere bewiesen; weshalb wäre sonst das Meerschweinchen mit 0.12 A.-E. des 400fachen Serums in Tabelle VIII unserer Versuche schon am ersten Tage nach der Injektion gestorben, während Tiere, welche kein Serum, sondern nur Toxin erhielten, erst nach $1^1/_2$ bis 2 Tagen starben, was wir wiederholt nachweisen konnten; oder wie hätten sonst in Tabelle VII die Tiere mit 1.0 und 0.3 A.-E. des 100fachen Serums zum Teil die Injektionen überstehen können, während sie dadurch z. T. zugrunde gingen.

Ganz kürzlich, als die Mehrzahl unserer Versuche schon abgeschlossen war, ist eine Arbeit von W. BERGHAUS aus dem EHRLICHschen Institute erschienen, die ich hier nicht unerwähnt lassen möchte,





weil sie zu ähnlichen Urteilen über den Wert der KRAUS'schen Angaben kommt, wie ich.

Aus der Arbeit von BERGHAUS geht hervor, daß die KRAUS'schen Heilsera bei der Nachprüfung im Frankfurter Institute zu ganz anderen Zahlenwerten führten, als sie von KRAUS angegeben worden waren, so daß letzterer sich veranlaßt sah, ein beabsichtigtes Referat auf dem XIV. internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie in Berlin nicht zu halten.

BERGHAUS hat fünf Sera nachgeprüft und stellt auf Grund dieser Nachprüfung folgenden Satz auf: „Eine Übersicht obiger Tabellen zeigt, daß die verwendeten Sera von KRAUS fast alle in hohem Maße ungenau auf ihren Antitoxingehalt geprüft waren, und zwar übertraf besonders beim Serum „Landsturm" der wirkliche Antitoxingehalt den von KRAUS angenommenen um mehr als das 3fache. Gerade dieses Serum mußte aber für KRAUS das wichtigste Beweisglied für seine Auffassung sein, daß Sera von geringem Antitoxingehalt im Heilversuche besser wirken können, als hochwertige Sera. Die Nachprüfung hat aber gerade gezeigt, daß dieses Serum ein besonders hochwertiges ist und die Heilwirkung ist nach der Umrechnung auf die wirklichen Werte durchaus nicht stärker, als man es nach dem Antitoxingehalt erwarten durfte. Dieser Einblick in einen wesentlichen Teil der damals von KRAUS angestellten Versuche mußte in hohem Maße Bedenken erregen. Denn naturgemäß muß für die Entscheidung der Frage, ob Antitoxingehalt und Heilwirkung von einander abhängig sind, eine exakte Bestimmung des Antitoxingehaltes unerläßlich sein. — Es muß daher sehr befremden, daß in der vorliegenden Arbeit von KRAUS und SCHWONER die gleiche Tabelle als Hauptargument für den ersten Teil dient, die bereits im vergangenen Jahre im beabsichtigten Referat vorlag. Nur einige Angaben über den Antitoxingehalt der Sera sind verändert, und zwar für solche Sera, die in meinen Händen sich befunden haben. Die nunmehrigen Angaben zeigen aber auch teilweise nicht unerhebliche Abweichungen von den von mir ermittelten Werten. Es ist nun ja möglich, daß sich der Antitoxingehalt der Sera verändert, dann ist aber die klar ersichtliche Tatsache nicht zu verstehen, daß KRAUS und SCHWONER diesen neu ermittelten Werten dennoch Heilversuche gegenüber stellen, welche sich auf Sera z. Z. eines ganz anderen Antitoxingehaltes beziehen. Unter diesen Umständen ist eine wissenschaftliche Beurteilung der von KRAUS und SCHWONER mitgeteilten ersten Tabellen nicht möglich."

Wir selbst wollen uns über diesen Punkt nicht weiter verbreiten, denn es ist selbstverständlich, daß nur dann aus Versuchen Schlüsse gezogen werden dürfen, wenn jeder Baustein, der bei Aufstellung der Sätze Anwendung fand, aufs genaueste ausgemessen ist.



Die Versuche von BERGHAUS, bei welchen den Tieren das Gift intrakardial eingespritzt wurde, führen wieder zu dem Resultate, es sei der Heileffekt eines Serums dem Gehalt an Immunitätseinheiten direkt proportional, möge nun die Einheit herrühren von einem niedrig- oder hochwertigen Serum.

Eigene Versuche.

Meine Versuche, die ich z. T. zusammen mit Herrn Dr. LAFFERT, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. KOLLE ausführte [1]), schließen sich möglichst an die Versuchstechnik von KRAUS und SCHWONER an, obschon man annehmen mußte, daß wir mit der subkutanen Injektion einer nicht unbedeutenden Fehlerquelle die Schleusen öffneten. Die schlechten Erfahrungen, die auch die soeben genannten Forscher mit ihren Versuchen an Kaninchen machen mußten, haben uns veranlaßt, uns ganz auf das weniger individuell verschiedene Meerschweinchen zu beschränken.

Zu allen Versuchen wurde dieselbe Giftlösung benutzt, deren letale Dosis bestimmt und während den Versuchen wiederholt nachgeprüft wurde.

Tabelle I.
Auswertung des Toxins.

Gewicht des Meerschweinchens	Injizierte Toxinmenge	Resultat	
		Tier A	Tier B
250 g	0.25 ccm	† 1	
250 „	0.08 „	† 1½	
250 „	0.06 „	† 1½	
250 „	0.04 „	† 1½	
250 „	0.009 „	† 3	
250 „	0.0085 „	† 2	
250 „	0.008 „	† 2	
250 „	0.0075 „	† 2	
250 „	0.007 „	† 6	lebt
250 „	0.006 „	lebt	„
250 „	0.005 „	„	„

Wie unsere Tabelle über die Auswertung des Toxins zeigt, liegt die Todesgrenze zwischen 0.006 ccm und 0.007 ccm. Bei allen unseren weiteren Versuchen spritzten wir den Kaninchen 0.03 ccm reines Toxin ein, was etwas mehr als die 4 fach tödliche Dosis bedeutet. Diese Toxinmenge, ohne Serum, tötete die Tiere sicher in $1\,^1/_2$ bis 2 Tagen, was von uns wiederholt konstatiert wurde.

[1]) Herrn Dr. KRUMBEIN danke ich für seine Unterstützung bei Auswertung der Sera.



Nach der genauen Auswertung des Toxins wurden auch alle unsere Sera, die zum Teil von Pferden gewonnen, zum anderen Teil von auswärtigen Instituten bezogen wurden, von uns nach der Ehrlich'schen Methode genau bestimmt und nachgeprüft, da eine Entscheidung in der wichtigen Frage uns nur möglich zu sein schien, wenn die Prüfungen mit genau ausgewerteten Sera vorgenommen wird.

Folgende Tabelle zeigt die Auswertung der von uns gebrauchten Sera:

Tabelle II.

Auswertung der angewandten Sera.

Herkunft der Sera	Datum der Gewinnung der Sera	Gehalt an I.-E. in 1 ccm
Dally	20. X. 1908	400
Angela	26. II. 1908	100
Höchst	—	1000
Wellcome	—	400
Dodo	13. IX. 1908	200
Höchst	—	400
Derflinger	24. VI. 1908	100
Amanda	8. VIII. 1907	100

Unsere Versuche unterscheiden sich im wesentlichen dadurch von den Kraus'schen, daß wir stets bestrebt waren, die Reihen nach oben und unten soweit auszudehnen, bis sie uns ein genaues Bild über den betreffenden Versuch ergaben. Im weitern dadurch, daß wir uns nicht mit einer Tierreihe begnügten, sondern mit der gleichen Serumdosis immer gleich 2 Tiere einspritzten, so daß doppelte Tierreihen entstanden. Durch diese parallelen Tierversuche und durch die längeren Reihen glaubten wir die Fehler, die sich etwa infolge der verschiedenen Empfindlichkeit der Tiere noch einstellen dürften, so erkennen zu können, daß sie als solche ersichtlich unsere Schlüsse nicht beeinträchtigen würden. Wir haben deshalb auch die subkutane Injektion wie Kraus und Schwoner beibehalten.

Endlich arbeiteten wir nur mit genau ausgewertetem Toxin und mit auf ihre Wirksamkeit genau nachgeprüften Seris.

Um die Versuche so übersichtlich als möglich zu gestalten und um aus ihnen die richtigen Schlüsse ziehen zu können, wurde von uns stets der gleiche Versuch mit einem hochwertigen und mit einem niedrigwertigen Serum ausgeführt, die wir vergleichend nebeneinandergestellt haben.

Sowohl die Sera als auch die Zeitintervalle wurden, soviel als wir für notwendig erachteten, variiert.



Der Gang unserer Versuche ist demnach folgender:

Meerschweinchen von 250 g wird das Gift (mehr als die 4fach tödliche Dosis) seitlich subkutan eingespritzt und 1/2, 1, 2 und 4 Stunden später das Antitoxin auf der anderen Seite des Brustkorbes, auch wieder subkutan.

Um einen Beitrag zu liefern zu der wichtigen Frage, ob wir die alte EHRLICH'sche Anschauung über die Beziehung des Antitoxingehaltes des Diphtherieserums zu dessen Heilwert noch beibehalten, oder ob wir uns der neueren von ROUX, KRAUS und SCHWONER anschließen müssen, haben wir bei jedem Versuche, wie schon bemerkt, ein genau bestimmtes niedrigwertiges Serum mit einem genau bestimmten hochwertigen verglichen.

Alles weitere ist aus den Versuchen selbst am besten ersichtlich, die deshalb hier folgen mögen:

Tabelle III.

Heilversuch an Meerschweinchen (250 g).

0.03 Toxin (4mal tödliche Dosis) subkutan. — Nach 1/2 Stunde subkutan Serum.

Serum: 400fach. — Dally.					Serum: 100fach. — Angela.				
Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Einheiten	Injiziert am	Resultat Tier A	Resultat Tier B	Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Einheiten	Injiziert am	Resultat Tier A	Resultat Tier B
0.005	2.0	24. Nov.	lebt	lebt	0.005	0.5	24. Nov.	lebt	lebt
0.001	0.4	24. „	„	„	0.001	0.1	24. „	„	„
0.0005	0.2	24. „	„	„	0.0005	0.05	24. „	„	„
0.0004	0.16	30. Dez.	„	„	0.0004	0.04	30. Dez.	† 3	† 4
0.0003	0.12	30. „	„	„	0.0003	0.03	30. „	† 2	† 3
0.0002	0 08	30. „	„	„	0.0002	0.02	30. „	† 3	† 5
0.0001	0.04	18. „	† 3	† 3	0.0001	0 01	18. „	† 2	† 3

Dieser Versuch zeigt uns sehr schön, daß eine halbe Stunde nach der Giftinjektion von einem hochwertigen Serum genau so viele Antitoxineinheiten notwendig sind, um eine Heilung der Tiere herbeizuführen als von einem niedrigwertigen. In jedem Falle braucht man 0.04 A.-E., um ein Meerschweinchen von 250 g am Leben zu erhalten. Alle Tiere, welchen mehr zugeführt wird, bleiben regelmäßig am Leben, diejenigen welche weniger bekommen, gehen zu Grunde.

Zu etwas anderen Resultaten hat folgender Versuch geführt, bei welchem das Zeitintervall beibehalten ist, aber bezüglich des Antitoxingehaltes weiter auseinander stehende Sera miteinander verglichen wurden:



Tabelle IV.

Heilversuch an Meerschweinchen (250 g).

0.03 Toxin (4mal tödliche Dosis) subkutan. — Nach $1/2$ Stunde subkutan Serum.

Serum: 1000fach. — Höchst.					Serum: 200fach. — Dodo.				
Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Einheiten	Injiziert am	Resultat		Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Einheiten	Injiziert am	Resultat	
			Tier A	Tier B				Tier A	Tier B
0.001	1.0	4. Jan.	lebt	lebt	0.001	0.2	4. Jan.	lebt	lebt
0.0008	0.8	4. „	„	„	0.0008	0.16	4. „	† 4½	„
0.0005	0.5	4. „	„	„	0.0005	0.1	4 „	† 4½	„
0.0003	0.3	4. „	„	„	0.0003	0.06	4. „	† 7½	† 7½
0.0001	0.1	4. „	„	„	0.0001	0.02	4. „	† 2	† 3
0.00008	0.08	8. „	„	„	0.00008	0.016	8. „	† 2	† 3
0.00005	0.05	8. „	„	„					
0.00003	0.03	8. „	† 4	† 7½					
0.00001	0.01	8. „	† 1½	† 2					

Hier sterben die Tiere, die 1000faches Serum erhalten haben, erst bei 0.03 A.-E. Die Todesgrenze muß bei ihnen deshalb zwischen 0.03 und 0.05 liegen. Bei den Tieren mit 200fachem Serum liegt die Grenze höher, zwischen 0.06 und 0.1 A.-E., denn die beiden vereinzelten Tiere, die bei 0.16 und 0.1 A.-E. noch gestorben sind, halte ich für überempfindlich. Diese Überempfindlichkeitserscheinungen sind auch bei den Versuchen von Kraus und Schwoner mit untergelaufen, haben dort aber, infolge der kurzen und einfachen Reihen nicht als solche erkannt, zu Trugschlüssen geführt.

Wir sehen also schon bei der Serumeinverleibung eine halbe Stunde nach der Giftinjektion, daß das höherwertige Serum bei dem gleichen Antitoxingehalte nicht nur gleich stark heilt wie das niedrigwertige, sondern, daß im Gegensatz zu den Ausführungen von Kraus und Schwoner, bei gleichem Gehalte an A.-E. das hochwertige Serum noch stärker wirkt. Die gleiche Beobachtung hat auch Berghaus gemacht, der uns mitteilt, daß einige wenige seiner Sera mit geringem Antitoxingehalt eine unverkennbar geringere Wirksamkeit zeigten, was sich in einer verkürzten Lebensdauer der damit behandelten Tiere zu erkennen gab.

Unsere beiden Versuche beweisen zwar noch nicht viel, was nicht auch die Versuche von Kraus und Schwoner schon gezeigt hätten; denn auch ihre Versuche, bei welchen das Serum eine halbe Stunde nach der Giftinjektion verabfolgt wurde, sind ganz zu Gunsten der Ehrlich'schen Auffassung ausgefallen. Die beiden Forscher führen aber das für ihre Anschauung ungünstige Resultat darauf zurück, daß nach einer halben Stunde das Toxin von der Subkutis aus noch nicht

resorbiert sein könne und daß deshalb die nachträgliche Seruminjektion das Gift noch lokal zu neutralisieren vermöge.

Was ergeben nun aber unsere Versuche bei größeren Zeitintervallen?

Vergleichen wir vorerst ein 400faches Serum mit einem 100fachen bei einer Stunde Intervall zwischen Gift- und Seruminjektion:

Tabelle V.

Heilversuch an Meerschweinchen (250 g).

0.03 Toxin (4mal tödl. Dosis) subkut. — N. 1 St. subkut. Serum.

Serum: 400fach. — Höchst.					Serum: 100fach. — Derflinger.				
Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat Tier A	Resultat Tier B	Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat Tier A	Resultat Tier B
0.005	2.0	21. Nov.	lebt	lebt	0.005	0.5	21. Nov.	† 8	† 9
0.001	0.4	21. „	„	„	0.001	0.1	21. „	† 3	† 5
0.0005	0.2	21. „	† 3	† 6½	0.0005	0.05	21. „	† 2	† 2

Auch bei diesem Versuche sehen wir wieder deutlich, was uns schon der Versuch in Tabelle IV gezeigt hat, daß nämlich das höherwertige Serum nicht weniger heilt als das niedrigwertige, sondern, daß ihm im Gegenteil, bei gleicher A.-E.-Zahl eine noch größere Heilkraft zukommt. Auch er steht in direktem Widerspruch zu den Versuchen von Kraus und Schwoner.

Ganz der gleiche Versuch wurde nun auch mit andern Seris ausgeführt, wie die beiden folgenden Tabellen zeigen:

Tabelle VI.

Heilversuch an Meerschweinchen (250 g).

0.03 Toxin (4mal tödl. Dosis) subkut. — N. 1 St. subkut. Serum.

Serum: 400fach. — Dally.					Serum: 100fach. — Angela.				
Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat Tier A	Resultat Tier B	Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat Tier A	Resultat Tier B
0.005	2.0	27. Nov.	lebt	lebt	0.005	0.5	27. Nov.	lebt	lebt
0.001	0.4	27. „	„	„	0.001	0.1	27. „	† 3	† 8
0.0005	0.2	27. „	„	„	0.0005	0.05	27. „	† 3	† 5
0.0003	0.12	13. Jan.	„	„					
0.0002	0.08	13. „	„	„					
0.0001	0.04	20. „	† 4	„					
0.00008	0.032	20. „	† 4	† 5					

Auch hier kommen wir wieder zu genau demselben Resultate.



Tabelle VII.

Heilversuch an Meerschweinchen (250 g).

0.03 Toxin (4 mal tödl. Dosis) subkut. — N. 1 St. subkut. Serum.

Serum: 400 fach. — Borrough u. Wellcome.					Serum: 100 fach. — Amanda.				
Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat		Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat	
			Tier A	Tier B				Tier A	Tier B
0.005	2.0	11. Dez.	lebt	lebt	0.01	1.0	11. Dez.	† 4	lebt
0.003	1.2	11. „	„	„	0.005	0.5	11. „	† 4	† 12
0.001	0.4	11. „	„	„	0.003	0.3	11. „	† 4	lebt
0.0005	0.2	11. „	„	„	0.001	0.1	11. „	† 3	† 3
0.0003	0.12	13. Jan.	„	„					
0.0002	0.08	13. „	„	„					
0.0001	0.04	20. „	† 7	„					
0.00008	0.032	20. „	† 2	† 3					

Die Übereinstimmung der 3 Versuche, wie sie uns in den Tabellen V, VI und VII wiedergegeben werden, veranlassen uns die Behauptung aufzustellen, daß auch nach einer Stunde den hochwertigen Seris eine noch besser heilende Wirkung zukommt, bei gleich viel A.-E., als den niedrigwertigen, also gerade das Gegenteil von dem, was von Kraus und Schwoner als bestimmte Tatsache aufgestellt wurde.

Als weitern Schritt haben wir das Zeitintervall zwischen Gift- und Seruminjektion noch mehr ausgedehnt, auf 2 und 4 Stunden, wobei wir uns für beide Versuche wieder der gleichen Sera bedienten, die schon bei den Versuchen mit dem Intervall von $^1/_2$ und 1 Stunde zur Anwendung gelangt sind, um so auch beobachten zu können, in welcher Menge ein Serum zur Anwendung kommen muß, wenn schon eine größere Spanne Zeit seit der Intoxikation verflossen ist, um damit eine Heilung zu erzielen. Dabei hat sich erstens gezeigt, daß auch bei größeren Zeitintervallen das Verhältnis der niedrigwertigen Sera zu den hochwertigen gleich bleibt, daß also auch hier wieder die bessere Heilung beim hochwertigen Serum zu suchen ist.

Im weitern ist dabei aber auch ersichtlich geworden, daß mit dem Wachsen des Zeitintervalls eine größere Serummenge zur Anwendung gelangen muß, wenn wir auf einen Heilerfolg rechnen wollen. Diese größere Serummenge oder, was dasselbe bedeutet, diese größere Menge an A.-E., wird aber dem Kranken am besten in der Form eines hochwertigen Serums dargereicht, nicht nur, weil ihm damit große Mengen von A.-E. eingespritzt werden, bei möglichst geringem Ballast, welcher sowohl dadurch ungünstig wirkt, daß er die Resorption verlangsamt, als auch dadurch, daß er, wie wir schon früher gesehen

haben, direkt schädigend wirken kann, sondern auch weil, wie unsere Versuche übereinstimmend zeigen, mit den hochwertigen Seris, selbst bei gleicher A.-E.-Zahl, eine bessere Heilwirkung erzielt wird.

Tabelle VIII.

Heilversuch an Meerschweinchen (250 g).

0.03 Toxin (4 mal tödl. Dosis) subkut. — N. 2 St. subkut. Serum.

Serum: 400fach. — Dally.					Serum: 100fach. — Angela.				
Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat		Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat	
			Tier A	Tier B				Tier A	Tier B
0.05	20.0	1. Dez.	lebt	lebt	0.05	5.0	1. Dez.	lebt	lebt
0.01	4.0	1. „	„	„	0.01	1.0	1. „	„	„
0.005	2.0	1. „	„	„	0.005	0.5	1. „	„	„
0.003	1.2	22. „	„	„	0.003	0.3	22. „	† 24	† 28
0.001	0.4	22. „	„	„	0.001	0.1	22. „	† 7	† 16
0.0005	0.2	22. „	„	„	0.0005	0.05	22. „	† 3	† 4½
0.0003	0.12	13. Jan.	† 1	„					
0.0002	0.08	13. „	† 3	† 5					

Auch dieser Versuch entspricht in jeder Beziehung unserer Anschauung. Das Tier mit 0.12 A.-E. des 400fachen Serums muß für das Toxin stark überempfindlich gewesen sein, denn sonst hätte das Tier der zweiten Parallelreihe auch sterben müssen, da es ganz in derselben Weise behandelt wurde. Weiter hätte seine Lebensdauer im andern Falle eine bedeutend längere sein müssen, schon weil es die Hälfte mehr Serum injiziert bekommen hat als die Tiere, die nach 3 und 5 Tagen gestorben sind und weil die Tiere, die gar kein Serum bekamen, erst nach $1^1/_2$ bis 2 Tagen eingingen. Aus diesen Gründen fällt das betreffende Tier aus dem Versuche und die Todesgrenze liegt beim 400fachen Serum zwischen 0.08 und 0.12 A.-E. — Beim 100fachen Serum liegt sie auf alle Fälle höher als 0.1 A.-E., auch wenn wir die Tiere, die erst nach 24 und 28 Tagen gestorben sind, nicht mehr mitrechnen. Wir haben demnach auch hier wieder die stärkere Wirkung des höherwertigen Serums bei gleicher A.-E.-Zahl.

Endlich noch die Versuchsreihe mit 4stündigem Intervall:



Tabelle IX.

Heilversuch an Meerschweinchen (250 g).

0.03 Toxin (4mal tödl. Dosis) subkut. — N. 4 St. subkut. Serum.

Serum: 400fach. — Dally.					Serum: 100fach. — Angela.				
Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat		Subkutan injiziertes Serum	Anti-toxin-Ein-heiten	Injiziert am	Resultat	
			Tier A	Tier B				Tier A	Tier B
0.05	20.0	8. Dez.	lebt	lebt	0.05	5.0	8. Dez.	lebt	lebt
0.01	4.0	8. "	"	"	0.01	1.0	8. "	† 14	† 27
0.005	2.0	8. "	"	"	0.005	0.5	8. "	† 6	† 8
0.003	1.2	28. "	"	"	0.003	0.3	28. "	† 8	† 19
0.001	0.4	28. "	† 6	† 8	0.001	0.1	28. "	† 3½	† 8

Auch hier wieder ein ähnliches Resultat.

Aus allen unseren Versuchen geht demnach deutlich hervor, daß der Heileffekt eines Serums dem Gehalt an Immunitätseinheiten zum mindesten proportional ist, daß also zwischen Antitoxinmenge und Heilwert des Diphtherieserums wohl fixe Beziehungen bestehen müssen.

Es geht im weiteren aus ihnen hervor, daß von einem geringeren Heilwert der hochwertigen Sera, wie dies von KRAUS und SCHWONER behauptet wird, nicht die Rede sein kann, sondern, daß im Gegenteil, die hochwertigen Sera bei gleichem Gehalt an Antitoxineinheiten eine größere heilende Wirkung entfalten, als die niedrigwertigen Sera, was sich z. T. in einer Verschiebung der Todesgrenze, z. T. in einer längeren Lebensdauer der betreffenden Tiere dokumentiert.

Wenn dieser größere Heilwert auf einer größeren Avidität der hochwertigen Sera beruhte, so würden die hochwertig antitoxisch nachgewiesenen Sera auch deshalb eine bessere Heilkraft besitzen, weil aller Erfahrung nach durch die längere Behandlung der Pferde, die notwendig ist, um ein hochwertig antitoxisches Serum zu erzielen, auch Sera mit größerer Avidität erzielt würden. Vielleicht spielt dabei auch eine Verzögerung der Resorption eine Rolle. Denn vom niedrigwertigen Serum sind größere Mengen notwendig, um den gleichen Antitoxingehalt einzuverleiben, als vom hochwertigen, das dann rascher resorbiert wird.

Die Angaben von KRAUS und SCHWONER über die geringere Avidität der höherwertigen Sera konnten in keinem unserer Versuche bestätigt werden.

Auf Grund meiner Versuche glaube ich berechtigt zu sein, den Behauptungen der Wiener Serumforscher folgende Schlußfolgerungen gegenüber zu stellen:



Schlußsätze.

1. In den sorgfältig ausgeführten Versuchsreihen, bei welchen Parallelversuche stets angelegt wurden, haben sich konstant die Sera, welche nach EHRLICH's Methode ausgewertet, geringen Antitoxingehalt hatten, als schwächer wirksam im Heilversuch erwiesen, als diejenigen Sera, die auf Grund der Auswertung nach EHRLICH als hochwertig bezeichnet werden mußten. Dieser Umstand veranlaßt uns, auch in Zukunft Diphtheriekranke mit möglichst hochwertigen antitoxischen Sera zu behandeln, weil wir auf diesem Wege den günstigsten Erfolg mit der geringsten Serummenge zu erzielen hoffen, was, wie wir gesehen haben, auch nicht ohne Einfluß ist.

2. Die Heilkraft des hochwertigen Diphtherieserums ist nicht nur absolut, sondern auch relativ größer als diejenige des niedrigwertigen Serums; denn vom hochwertigen Serum genügen, in A.-E. berechnet, geringere absolute Mengen als vom niedrigwertigen zur Erzielung des gleichen Effektes.

3. Erscheinungen, welche auf die vorwiegende Bedeutung der Avidität der Antitoxine bei der Heilwirkung des Diphtherieserums hinwiesen, sind in meinen Versuchen nicht zu Tage getreten. Der Heilwert eines Serums, für den die Avidität der Antitoxine sicher auch von Bedeutung ist, steht ferner in einem direkten und fixen Zusammenhang mit der Antitoxinmenge, wie sie durch die EHRLICH'sche Wertbestimmung nachgewiesen ist.

4. Da die bisherige Wertbemessung nach EHRLICH in exakter und leicht auszuführender Weise die Menge der Antitoxine angibt, und weil zwischen der Antitoxinmenge und dem Heilwert des Diphtherieserums fixe Beziehungen bestehen, so muß in Zukunft an dieser bewährten Wertbestimmungsmethode festgehalten werden, bis einwandsfreiere und eindeutigere Versuche, als diejenigen von KRAUS und SCHWONER es sind, den Nachweis erbringen, daß Heileffekt und Antitoxinmenge des Diphtherieserums, letztere festgestellt durch die Mischungsmethode EHRLICH's, nicht parallel gehen.



Literatur.

Ehrlich, Die Wertbestimmung des Diphtherie-Antitoxins. Klin. Jahrb. Bd. VI, 1897.

v. Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Urban & Schwarzenberg. Wien und Berlin 1899.

Dönitz, Archives internat. de pharmacodynamie, t. V, 1899.

Roux, Verhandlungen des internat. med. Kongr. Paris 1900.

Dönitz, Die Wertbestimmung der Schutz- und Heilsera. Hdb. d. path. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. Gustav Fischer 1902—1904.

Otto, R., Die staatliche Prüfung der Heilsera. Gustav Fischer 1906.

Marx, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem Gehalt an Imunitätseinheiten und dem schützenden und heilenden Wert der Diphtherieheilsera. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 38.

Kraus u. Schwoner, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47.

Morgenroth, Untersuchuugen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 48.

Berghaus, Zentralbl. f. Bakt. 1898, Bd. 48.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.
Direktor: Prof. Dr. W. KOLLE.]

Prüfungen der Wirksamkeit neuerer Alkoholdesinfektionsmethoden der Hände in Laboratoriumsversuchen und bei Operationen.

Von Dr. **H. HECK,** Leiter der Untersuchungsabteilung des Instituts.

Das Bestreben der meisten Chirurgen und Frauenärzte geht neuerdings erstens dahin, für die Händedesinfektion in erster Linie an Stelle der früher fast allein gebrauchten, die Hände mehr oder weniger stark angreifenden Mittel, wie Karbolsäure, Lysol, Sublimat und ähnlicher Präparate, solche zu setzen, welche die Hand des Operateurs weniger schädigen als die genannten Mittel. Zweitens erobern sich die Handschuhe immer mehr Anhänger, seit die neueren Untersuchungen gezeigt haben, daß ein Keimfreimachen der Haut und der Nägel der Hände selbst durch mehrstündiges Desinfizieren mit Sicherheit überhaupt nicht gelingt.

Das Motiv, die nun seit Jahrzehnten in mannigfaltigsten Kombinationen angewandten starkwirkenden chemischen Desinfektionsmittel für die Händedesinfektion mehr und mehr fallen zu lassen, mag ferner in der Erkenntnis zu suchen sein, daß die meisten derselben, z. B. Phenol, Sublimat und Lysol, bei vielen Menschen rissige und schrundige Haut erzeugen, in der sich die Keime trotzdem leicht in der Tiefe festsetzen, und daß bei solchen durch die Desinfektion anscheinend keimfrei oder wenigstens keimarm gewordenen Händen eine gewaltige Ablösung der in den tiefen Schichten der Haut enthaltenen Keime erfolgt, sobald die Haut aufgelockert wird. Die Zunahme der Keime, wie sie auch nach sorgfältigster Desinfektion der Hände, z. B. mittels Sublimat, nach reichlicher Anwendung von Seife erfolgt, ist ferner bekanntlich eine um so größere, je mehr die Hände mit Haaren bedeckt sind, je mehr Drüsen sich auf der Hand befinden und je mehr rauhe und rissige Stellen die Oberfläche der Haut zeigt.

Diese Tatsachen sind von großer Bedeutung. Denn gerade die kleinen und kleinsten Schrunden an den Händen sind der Sitz nicht nur von harmlosen Saprophyten, sondern mit Vorliebe häufig von pathogenen Bakterien. Bei vielen Chirurgen, welche ihre Hände mit derartigen Mitteln oft desinfizieren müssen, lassen sich häufig solche Veränderungen an der Epidermis beobachten.

Die neueren Erfahrungen auf dem Gebiete der Händedesinfektion betonen deshalb mehr und mehr den Standpunkt, daß die bis jetzt geübte energische, kombinierte chemische und mechanische Reinigung der Hände unmittelbar vor der eigentlichen Desinfektion für unzweckmäßig zu erachten ist und vereinigen sich in dem Bestreben, gerade im Gegensatz hierzu, die Keime in den Rinnen und Rissen der Haut zu fixieren. Solange es noch kein Verfahren gibt, die operierende Hand völlig keimfrei zu machen und bis jetzt haben alle, einer kritischen Anwendung unterzogenen Methoden diese Anforderung nicht erfüllen können, ist die Lösung dieser Frage nur von solchen Maßnahmen zu erwarten, welche die Keimabgabe der mehr oder weniger keimbeladenen Hände wenigstens im weitgehendsten Maße zu verringern, wenn nicht ganz auszuschalten sich als Ziel gesetzt haben.

Der Gesichtspunkt, die Keimabgabe seitens der Hände auszuschalten, bezw. die Hand vom Operationsgebiet keimdicht abzuschließen, hat bereits zur Anwendung von Gummihandschuhen, und neuerdings zu den zugleich desinfizierende Zusätze enthaltenden Hautanstrichen geführt, die auf der Haut zu einer hermetisch abschließenden Hülle antrocknen, wie z. B. das von Klapp & Dönitz empfohlene Chirosoter, ferner das Döderlein'sche Gaudanin, der Harzklebestoff von Heusner und das Überziehen mit Stearinfettschicht (1 proz. Jodvaseline) von Herff.

Gerade diese Hautanstriche scheinen sowohl wegen der einfachen Anwendungsweise als auch bezüglich des augenscheinlich kompletten Abschlusses der Haut einen zweckmäßigen Ersatz der Händedesinfektion darzustellen und weitere Fortschritte auf diesem Gebiete erreichen vielleicht das Problem einer keimfreien operierenden Hand; vorläufig stehen diesem Verfahren aber noch die Bedenken entgegen, daß der aufgetragene Anstrich durch nicht wahrnehmbare Lücken unterbrochen sein kann, die dann, mögen sie noch so geringfügig sein, zu Ansammlungsstätten von Bakterien werden, und eine Kontaktinfektion herbeizuführen vermögen, eine Befürchtung, die wohl mit Sicherheit auch bei den bestgepflegtesten Händen nicht außer acht gelassen werden kann, und die nur dann gehoben wäre, wenn die Hände vor der Anwendung des Anstriches mit einer keimfixierenden Flüssigkeit vorbehandelt sind.

Es liegen hier die gleichen Erwägungen vor, wie beim Gebrauch der Gummihandschuhe; hier ist die Gefahr einer Kontaktinfektion bei



einer unbemerkten Beschädigung des Handschuhes naturgemäß noch größer als bei der überall festliegenden Hülle des Anstriches. So haben auch unsere Versuche gezeigt, daß infolge der zwar individuell verschieden starken Transpiration eine enorme Menge Keime unter dem Handschuh zum Vorschein kommen können.

Wenn wir hier von der Forderung, die Hand vor Berührung mit gefährlichen Infektionserregern möglichst zu schützen oder, wenn die Annahme einer Infektion besteht oder möglich ist, die Hand direkt vom Operationsfeld zu trennen, absehen, so kommen wir zu dem Verlangen einer möglichst einfachen Desinfektionsmethode, die keimfixierend wirkt und zugleich die Haut wenig angreift und endlich nicht die großen Anforderungen an die Zeit stellt, wie die bis jetzt geübten.

Für dieselbe leisteten auf Grund der neueren Untersuchungen die namentlich von Fürbringer, Schumburg, von Herff, Ahlfeld, Reinicke, Engels u. a. empfohlenen Alkoholpräparate vorzügliche Dienste, die bereits seit zwei Jahrzehnten in die Praxis der Desinfektion eingeführt sind, sei es in reiner Form, als Zwischenglied der Fürbringer'schen Methode, sowie als Seifenspiritus nach Mikulicz, ferner bei der Heißwasseralkoholmethode von Ahlfeld.

Neben der Billigkeit besteht der Vorzug der alkoholischen Präparate darin, daß sie die Haut außerordentlich wenig schädigen, ferner in der Anwendung sehr einfach sind und, wie die neueren Untersuchungen ergeben haben, dadurch daß sie die Haut gewissermaßen gerben, ein Loslösen der Keime von der Haut so gut wie ausschließen. Die Haut schrumpft ein, so daß die Keimabgabe selbst in Flüssigkeiten, wie Blut, Ascites usw. für längere Zeit völlig aufhören kann. Am meisten Eingang in die Praxis hat sich die Ahlfeld'sche Heißwassermethode verschafft; bei dieser Methode, welche die Fürbringer'sche Anordnung mit drei relativ lange Zeit in Anspruch nehmenden Waschungen so gut wie verdrängt hat, werden nur zwei Waschungen von je fünf Minuten Zeitdauer vorgenommen. Durch Anwendung dieser Methode hat von Herff in Basel ganz gute Erfolge erzielt, wie aus seinem Berichte aus dem Frauenspital Basel-Stadt hervorgeht:

„Von nun mehr 5000 Wöchnerinnen (November 1901 bis Mai 1906), bei welchen Reihen die mögliche Fehlergrenze nur 1 beträgt, fieberten in Basel bei der Heißwasseralkoholdesinfektion an

Vulvitis, Kolpitis, Wundfieber, Endometritis, Wochenbettgeschwüren u. unbekannten Ursachen	8 Proz.
Endometritis allein, einsch. Eihautverhaltung . .	2.8 „
Pelveocellulitis und Pelveoperitonitis gonorrh. . .	2 Fälle
Bakteriämie	0.08 Proz.



Verschleppungsbakteriämie (Pyämie)	3 Fälle
Gesamterkrankungen	15.7 Proz.
Kindbettfiebererkrankungen	8.2 „
Fieberhafte Erkrankungen anderer Art	7.5 „
Brustdrüsenerkrankungen	2.8 „
Gesamtsterblichkeit	0.7 „
Sterblichkeit an anderen Erkrankungen, Zufällen .	0.6 „
Sterblichkeit an Kindbettfieber	0.09 „
Anstaltssterblichkeit an Kindbettfieber .	0

Der reine 96 proz. Alkohol als Händedesinfektionsmittel wird seit Jahren in vielen Kliniken mit Erfolg angewandt. Gerade die hiermit erzielten guten Erfolge zeigen, daß die eigentliche Keimabtötung bei der Händedesinfektion in zweiter Linie steht, denn der absolute Alkohol hat wegen seines geringen Wassergehaltes nur sehr geringe Wirkung. Einen Schritt weiter gehen die Versuche, die der keimfixierenden Wirkung des Alkohols durch Zusatz von schwachen Antiseptika noch eine keimtötende Eigenschaft beifügen. Ein solches Präparat stellt die SCHUMBURG-sche Lösung dar, eine Mischung aus zwei Teilen Alkohol, ein Teil Äther und 0.5 Proz. Salpetersäure.

Im hiesigen Institut sind die Angaben von SCHUMBURG über die Wirkungsweise des SCHUMBURG'schen Verfahrens kontrolliert worden. Ich will die Ergebnisse der von TOMARKIN und mir angestellten Versuche kurz skizzieren.

Die Versuchsanordnung wurde, ausgehend von der von SCHUMBURG vorgeschriebenen, in verschiedenen Modifikationen ausgeführt, um die eingangs besprochenen Erwägungen bezüglich des Einflusses der Vorbehandlung der Hände im Zusammenhang experimentell festzulegen, d. h. um festzustellen, ob und wie weit die Vornahme der mechanischen Reinigung der Hände bei Anwendung der neuen Alkoholdesinfektionsverfahren die Resultate beeinflußt, bezw. als überflüssig weggelassen werden kann. Denn gerade hierin sollen ja die Vorzüge dieses Verfahrens, als einer schnellen Desinfektion, liegen, daß die Hand ohne vorhergehende Reinigung in möglichst kurzer Zeit zum chirurgischen Eingriff vorbereitet ist. Es ist dies ein Erfordernis namentlich für die Kriegschirurgie, und weiterhin ganz besonders von großem Wert in der Hebammentätigkeit.

In den ersten Versuchsreihen wurden die Hände zuerst 10 Minuten mit Seife, Bürste und Nagelreiniger gewaschen, nach Abspülung mit sterilem Wasser an sterilen Tüchern abgetrocknet und dann anfangs 10 Minuten und in späteren Versuchen nur 5 Minuten mit dem Alkohol-Äther-Gemisch behandelt unter Zuhilfenahme einer Bürste. Später wurden sterile Gazebäuschchen benützt. Nach dieser Prozedur ist ein



Abtrocknen mit einem Handtuch nicht mehr nötig, die Hände sind in wenigen Sekunden lufttrocken.

Diese Technik erfuhr dann in weiteren Versuchsreihen folgende Abänderung: Vorbehandlung mit Seife, Bürste und Nagelreiniger 5 Minuten, schließlich nur oberflächliches Waschen der Hände nach vorausgegangener Benützung des Nagelreinigers.

Zur Überimpfung auf die Nährböden wurde aufgelöster, auf 45° abgekühlter Agar jeweils in zwei große Petrischalen von 20 cm Durchmesser und 4—6 cm Höhe ausgegossen und jede Hand für sich unter gegenseitigem Reiben der Finger 45 Sekunden darin gelassen. Diese Überimpfung wurde bei allen Versuchsreihen 3 mal ausgeführt, erstens die Tageshand, d. h. die Hände ohne jegliche Waschung, zweitens nach Behandlung mit Seife, drittens nach erfolgter Desinfektion mit Alkohol-Äther + Säure. Die Keimzählung wurde nach drei Tagen, einen Tag bei 37°, einen Tag bei Zimmertemperatur, vorgenommen. Die folgenden Tabellen zeigen die Resultate derjenigen Versuche, bei denen die Desinfektion 5 Minuten dauerte.

Tabelle I.
Methode SCHUMBURG.

	Controlle bezw. Tageshand	Nach Waschung mit Seife, 10 Minuten	Nach Desinfektion mit SCHUMBURG-Lösung
D. J.	L. 13 542 R. 13 080	L. unzählbar R. 180 400	L. 92 R. 77
D. Sv.	L. 1 392 R. 2 160	L. 15 422 R. 17 884	L. 192 R. 53
D. H.	L. 110 800 R. 68 800	L. unzählbar R. „	L. 12 R. 26
D. F.	L. unzählb. R. „	L. 48 410 R. unzählbar	L. 10 R. 74
D. H.	L. „ R. „	L. „ R 26 234	L. 11 R. 4
D. K.	L. 44 352 R. 10 780	L. 6 158 R. 18 480	L. 7 R. 33
D. J.	L. 38 000 R. 6 190	L 4 544 R. 27 720	L. 51 R. 107
D. Sv.	L. 4 163 R. 74 850	L. 22 330 R. unzählbar	L. 17 R. 31
Abw. v. K.	L. unzählb. R. „	L. „ R. „	L. 59 R 16
Abw. Str.	L. 5 544 R. unzählb.	L. 10 176 R. unzählbar	L. 71 R. 12
Abw. v. K.	L. „ R. „	L. „ R. 27 720	L. 36 R. 34
Abw. Str.	L. „ R. „	L. unzählbar R. „	L. 101 R. 18



Tabelle II.

Methode SCHUMBURG.

	Controlle bezw. Tageshand	Nach Waschen mit Seife, 5 Minuten	Nach Desinfektion mit SCHUMBURG-Lösung
D. H.	L. 38 600 R. 45 440	L. 41 580 R. unzählbar	L. 12 R. 11
D. J.	L. 24 948 R. 41 910	L. 34 208 R. 4 989	L. 9 R. 136
D. F.	L. unzählb. R. 58 212	L. unzählbar R. 34 650	L. 162 R. 51
D. Sch.	L. unzählb R. "	L. unzählbar R. "	L. 321 R. 472

Tabelle III.

	Controlle bezw. Tageshand	Nach Waschung mit Seife, oberflächlich	Nach Desinfektion mit SCHUMBURG-Mischung
D. H.	L. 16 632 R. 39 106	L. 1 078 R. 29 106	L. 5 R. 68
D. J.	L. 37 200 R. 7 084	L. 34 650 R. 11 080	L. steril R. 47
D. Sch.	L. 22 176 R. 45 738	L. 4 160 R. unzählbar	L. 21 R. 15
D. F.	L. 1 724 R. unzählb.	L. 1 968 R. 40 896	L. steril R. 29
D. Sv.	L. " R. "	L. 25 102 R. 2 156	L. 13 R. 42

Die in allen Versuchsreihen gleichmäßige rapide Keimverminderung, wie sie die enorme Differenz der Zahlen nach Seifenwaschung und nach Desinfektion zeigt, empfiehlt ohne weiteres das SCHUMBURG'sche Gemisch als ein Präparat von außerordentlicher Leistungsfähigkeit.

Sehr anschaulich demonstriert uns weiterhin diese Tabelle die Auffassung, daß wir die intensive mechanische Vorbehandlung der Hände als ein eher schädliches als nutzbringendes Moment getrost ganz ausschalten dürfen. Fast in allen Versuchsreihen sehen wir nach der Seifewaschung keine wesentliche Verminderung der Keimzahlen, sondern eher eine zum Teil sehr erhebliche Zunahme derselben, während die Endresultate nach der Desinfektion bei allen drei Modifikationen bezüglich der nicht vorbehandelten Hände keine nennenswerten Unterschiede zeigen.

Wir besitzen also in dem SCHUMBURG'schen Verfahren einen Desinfektionsmodus, der durch seine Einfachheit und Raschheit der Anwendung allen Anforderungen gerecht wird und weiterhin noch den Vor-



zug besitzt, daß die Hände, wenigstens bei sämtlichen Versuchsteilnehmern, trotz vielfacher Wiederholung nicht die geringste Schädigung aufweisen.

Von prinzipieller Wichtigkeit bei lange dauernden Operationen, sowie bei Operationen, bei denen Handschuhe getragen werden, ist die Feststellung, wie lange diese die Haut gerbende, keimfixierende Wirkung der Alkoholpräparate anhält. Wie weit bei länger andauernden Operationen die Einwirkung der Gewebsflüssigkeit von Einfluß ist, werden die Resultate unserer Untersuchungen der Operationsfeldes zeigen, über die wir weiter unten berichten werden.

Zur Orientierung, ob eine Aufweichung der mit den Alkoholpräparaten, speziell der SCHUMBURG'schen Lösung behandelten Haut der Hände unter dem Handschuh erfolgt, geben uns ebenfalls Ergebnisse aus der Praxis, bezw. von Untersuchungen bei Operationen, die mit

Tabelle IV.

Methode SCHUMBURG.

	Controlle bezw. Tageshand	Nach Waschung mit Seife		Nach Desinfektion nach SCHUMBURG	Nach Abziehen der Handschuhe	
		Zeitdauer			Zeitdauer	
D. J.	L. 13 542 R. 13 080	10 Min.	L. unzählb. R. 180 400	L. 92 R. 77	1 Stunde	L. 1 078 R. 1 032
D. Sv.	L. 1 392 R. 2 160	10 „	L. 15 422 R. 17 884	L. 192 R. 53	40 Min.	L. 820 R. 61
D. H.	L. 110 800 R. 68 800	10 „	L. unzählb. R. „	L. 12 R. 26	1 Stunde	L. 4 004! R. 4 926!
D. F.	L. unzählb. R. „	10 „	L 48 410 R. unzählb.	L. 10 R. 74	1/2 „	L. 84 R. 60
D. H.	L. „ R. „	10 „	L. „ R. 26 234	L. 11 R. 4	1 „	L. 4 200! R. 1 200!
D. K.	L. 44 352 R. 10 780	10 „	L. 6 150 R. 18 480	L. 7 R. 33	1 „	L. 314 R. 67
D. J.	L. 38 000 R. 6 190	10 „	L 4 544 R 27 720	L. 51 R. 98	1/2 „	L. 107 R. —
D. H	L. 16 632 R. 39 106	oberfl. Wasch	L. 1 098 R. 29 106	L. 5 R. 68	1 „	L. 3 185! R. 2 160!
D. H.	L. unzählb. R. „	„	L. unzählb. R. 3 850	L. 91 R. 13	1 „	L. — R. 2 720!
D. D.	L. 24 948 R. unzählb.	5 Min.	L. 12 474 R. unzählb.	L. 3 R. 41	45 Min.	L. 431 R. 52
D. K.	L. „ R. „	oberfl Wasch.	L. 22 404 R. 21 790	L. steril R. 19	1 Stunde	L. 110 R. 44
D. S.	L. 1 098 R. 5 158	„	L. 13 880 R. 4 774	L. steril R. 91	45 Min.	L. 91 R. 241
D. H.	L. unzählb. R. „	„	L. unzählb. R. „	L. 21 R. 79	1 Stunde	L. 3 584! R. 16 622!

Handschuhen ausgeführt worden, Aufschluß. Diese Ergebnisse wurden erweitert und vervollständigt durch Laboratoriumsversuche, welche wir anschließend an die vorigen Versuche und zum Teil in zahlreichen weiteren Versuchsreihen ausführten. Die Technik hierbei erfuhr einfach die Erweiterung, daß die Hände nach erfolgter Prüfung der Desinfektionswirkung vom anhaftenden Agar mit dem Desinfektionsmittel kurz abgespült und darüber sterile Gummihandschuhe gezogen wurden. Nach verschiedenen Zeiträumen, eine halbe bis eine Stunde und darüber, während welcher die Versuchsteilnehmer ihrer gewöhnlichen Laboratoriumstätigkeit nachgingen, wurden die Handschuhe abgestreift, und in der beschriebenen Weise die Übertragung auf den Nährboden vorgenommen.

Wie ja vorauszusehen war, spielt hier die individuell verschieden starke Transpiration eine große Rolle und die zum Teil weit auseinanderliegenden Zahlen in der angeführten Tabelle veranschaulichen diesen nicht zu unterschätzenden Faktor, der die keimfixierende Eigenschaft des Alkoholpräparates stark zu beeinträchtigen in weit größerem Maße im Stande zu sein scheint, als die lange Einwirkung der Gewebsflüssigkeit bei feuchten Operationen. Versuche, diesen Einfluß nach Möglichkeit abzuschwächen, indem der betreffende stark transpirierende Versuchsteilnehmer das Alkohol-Äthergemisch länger als 10 Minuten einwirken ließ, ergaben ebenfalls keine befriedigenden Resultate.

In der bis jetzt vorliegenden Literatur über Händedesinfektion hatte ich diesen Einfluß intensiverer Transpirationen noch keiner besonderen Würdigung unterzogen gefunden, aber ich halte diesen Umstand einer Anregung zu weiteren experimentellen Studien wert. Mir ist es aus äußeren Gründen nicht möglich gewesen, weitere Untersuchungen in dieser Richtung auf breiter Basis anzustellen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen in der Frage der Aufweichung der Haut unter dem Handschuh und der damit erfolgenden Keimzunahme haben also gezeigt, daß bei intensiver Transpiration die Wirkung der keimfixierenden Kraft der Alkoholpräparate, speziell der Schumburgschen Lösung, bei längerer Zeitdauer beeinflußt wird, daß also in solchen Fällen dieser Schutz der Alkoholpräparate bei länger dauernden Operationen ausgeschaltet wird, während bei der in Gewebsflüssigkeiten getauchten Hand, wie wir weiter unten bei Besprechung der Operationen sehen werden, die Wirkung der Alkoholpräparate auch bei längeren und feuchten Operationen eine vorzügliche ist.

Dieser Gesichtspunkt in die Praxis übersetzt, ergibt die Folgerung, daß bei Personen, die leicht schwitzen, eine Keimfreiheit, bezw. befriedigende Keimverminderung bei der Händedesinfektion auch mit den Alkoholpräparaten nicht erreicht werden kann und daß in solchen Fällen

das Tragen von Gummihandschuhen am Platze ist, bezw. gefordert werden muß.

Neben diesen experimentellen Laboratoriumsstudien hatte ich durch das liebenswürdige Entgegenkommen der Herren Professor TAVEL und Professor WALTHARDT, denen ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte, Gelegenheit, bei zahlreichen von ihnen ausgeführten Operationen Versuche über die Leistungsfähigkeit der SCHUMBURG'schen Lösung über den Keimgehalt der Hände, wie des Operationsfeldes anzustellen.

Diese Untersuchungen wurden durchweg bei größeren, mit viel Gewebsexsudation einhergehenden Operationen ausgeführt, und gewinnen noch weiterhin dadurch an Interesse, daß bei der einen Versuchsreihe, welche Operationen von Herrn Professor TAVEL umfaßt, ohne Handschuh operiert wurde, während Herr Professor WALTHARDT über die unter denselben Kautelen, wie sie Professor TAVEL anwendet, mit der SCHUMBURGschen Lösung behandelten Hände sterile Gummihandschuhe und darüber Zwirnhandschuhe zieht.

Die Technik bei diesen Versuchen war vor Beginn der Operation die gleiche, wie sie bei den Laboratoriumsversuchen beschrieben ist. Während der Operation wurden die Hände des Operateurs von Zeit zu Zeit mittels steriler Gazebäuschchen intensiv abgerieben, die dann unter den gleichen Maßnahmen auf Agar übertragen wurden. Nach der Operation wiederholte sich mit beiden Händen der gleiche Vorgang wie am Anfang. Die Entnahme aus dem Operationsfeld geschah ebenfalls mit sterilen Gazetampons, die in dem auf 45° abgekühlten Agar 45 Sekunden lang ausgequetscht wurden; je zwei dieser Gazetampons wurden in einem großen Reagenzglase steril vorrätig gehalten und davon jeweils das zweite zur Kontrolle ebenfalls verimpft. Zur Kontrollierung der Luftkeime wurde eine Platte im Operationszimmer aufgestellt. Die Keimzählung erfolgte nach 3tägigem Wachstum, ein Tag im Brutschrank bei 37°, zwei Tage bei Zimmertemperatur.

Zur Orientierung bezüglich der Keimzahl, die wohl auf den ersten Blick als hoch erscheint, namentlich im Vergleich mit anderen Arbeiten, die sehr häufig das Resultat „steril“ aufweisen, möchte ich ganz besonders auf die von uns geübte Technik der Überimpfung hinweisen. Wenn eine auf ihren Keimgehalt zu untersuchende Hand direkt in Agar getaucht und durch gegenseitiges Reiben der Finger die Keimabgabe möglichst gefördert wird, erhält man naturgemäß ganz andere Resultate als z. B. bei der sogenannten Fadenmethode, die doch immer auf Zufälligkeiten bei der Entnahme der Keime von den betreffenden Stellen angewiesen ist und wobei keineswegs die ganze Fläche der zu untersuchenden Hände bezw. Finger exakt zur Untersuchung gelangt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, von denen ich den größeren Teil hier anführen werde, zeigen folgende Protokolle:

A. Versuche ohne Handschuhe.

I. Hernien. Beiderseitige Radikaloperation.
3. VII. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Nach Waschung mit Seife und Abspülen mit Salzsodalösung: links 585; rechts 725.
   b) Nach Alkohol-Äther-Säure: links 32; rechts 23.

2. Während der Operation (beide Hände mit sterilen Tampons abgerieben): links und rechts 47. Contr. steril.

3. Nach der Operation (wie bei 2): links und rechts 43. Contr. steril.

Patient.

1. Vom Bauchsack mittels steriler Tampons entnommen: 160 Col. Contr. steril.
2. Aus der Wunde während der Operation: 9 Col. Contr. steril.
3. Haut rechts nach der Operation: 74 Col. Contr. steril.

II. Entfernung zerfallener Cysten aus dem Ligamentum latum.
Schwere Operation. Cysten platzen. Viele Adhäsionen.

Operateur:

1. Vor der Operation (nach Reinigung mit Alkohol-Äther-Säure): links 18; rechts 43.

Da diese Operation unmittelbar nach der ersten ausgeführt wurde, unterblieb die Seifewaschung.

2. Während der Operation die Hände mit sterilen Tampons abgerieben (Blut- und Wundsekret): rechts und links 31. Contr. steril.

3. Nach der Operation: rechts 53. Contr. steril.

Patient.

1. Beginn der Operation aus der Wunde vor Eröffnung der Bauchhöhle entnommen: steril. Contr. steril.
2. Aus dem eröffneten kleinen Becken entnommen: 13 Col. Contr. steril.
3. Vom Peritoneum entnommen: steril. Contr. steril.
4. Aus der Tiefe der Bauchhöhle gegen Schluß der Operation entnommen: 18 Col. Contr. steril.

III. Kropfoperation.
10. VII. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Ohne Waschung: (nach 15 Minuten Radfahren bei mäßiger Transpiration): links 66528; rechts 69300.



b) Nach Waschung mit Seife: links 18018; rechts 20790.
c) Nach Waschung mit Äther-Alkohol-Säure: links: 11; rechts 356.

2. Während der Operation (die Hände des Operateurs wurden mit sterilen Tampons abgerieben) I. 11 Col. rechts u. links. Contr. steril; II. 32 rechts u. links. Contr. steril.

3. Nach Schluß der Operation (nach dem Anlegen des Verbandes) links 288; rechts 2310.

Patient.

1. Beginn der Operation (nach Eröffnung der Operationsstelle). Aufsaugen mittels sterilen Tampons: 18 Col.; Contr. steril.

2. Während der Operation. Abreiben des Operationsgebietes mittels sterilen Tampons: 36 Col.; Contr. 3 Col.

3. Während der Operation. Aus der Tiefe und den Wandungen der Wunde entnommen: 154 Col.; Contr. steril.

4. Nach der Operation. Unmittelbar vor der Schlußnaht entnommen: 84 Col.; Contr. steril.

IV. Hysteromyomektomie.

15. VII. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation.
a) Ohne Waschung: links 29260; rechts 37422.
b) Nach Seife-Waschung: links 2464; rechts 13422.
c) Nach Waschung mit Alkohol-Äther-Säure: links 20; rechts 39.

2. Während der Operation. (Abreiben beider Hände vermittelst steriler Tampons): rechts u. links 325: Contr. steril.

3. Schluß der Operation. Abreiben mit Tampons: rechts u. links 1232; Contr. steril.

Patientin.

1. Beginn der Operation. Vor Eröffnung der Bauchhöhle (mit sterilen Tampons die Wunde aufgesaugt): 16 Col.; Contr. steril.

2. Während der Operation, aus der Bauchhöhle aufgesaugt: 28 Col.; Contr. steril.

3. Gegen Ende der Operation nach Irrigation der Bauchhöhle mit sterilem Wasser: 83 Col.; Contr. steril.

4. Wie 3, nach der Irrigation: 44 Col.; Contr. steril.

V. Gastroenterostomie (nach Methode Tavel).

17. VII. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation.
a) Nach Waschung mit Seife und Abspülen mit Salz-Sodalösung (0.75 Proz. NaCl ÷ 0.25 Na_2CO_3): links 270; rechts 3080.
b) Nach Alkohol-Äther-Säure: links 3 Col.; rechts 63 Col.

2. Während der Operation: I. 9 Col.; Contr. steril. II. 924 Contr. steril.

3. Nach der Operation (nach Anlegen des Verbandes): links 462; rechts 1078.



Patient.

1. Beginn der Operation, vor Eröffnung der Bauchhöhle: 20 Col.; Contr. steril.

2. Während der Operation (aus der Tiefe der Bauchhöhle entnommen): 11 Col.; Contr. steril.

3. Gegen Ende der Operation, vor Irrigation mit sterilem Wasser: 7 Col.; Contr. steril.

4. Wie 3, nach der Irrigation: 8 Col.; Contr. steril.

VII. Beiderseitige Hydrocelenoperation.

26. VII. 07 im Kinderspital.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Ohne Waschung: links 3996; rechts 15246.
   b) Nach Seife und warmem Wasser, 10 Minuten: links 158; rechts 300.
   c) Nach Desinfektion mit Alkohol-Äther-Säure: links 26; rechts 49.

2. Während der Operation beide Hände mit sterilen Tampons abgerieben: 9 Col.; Contr. steril.

3. Nach der Operation: links 6160; rechts 2310.

Patient.

1. Äußere Haut nach Reinigung und Desinfektion mit Sublimat an der Eingriffsstelle mit sterilen Tampons abgerieben: 4 Col.; Contr. steril.

2. Während der Operation wurde die Wunde vermittelst sterilen Tampons ausgerieben: Ganze Fläche ein Subtilis ähnlicher Belag.

3. Aus der Wunde vor der Irrigation entnommen: 16 Col.; Contr. steril.

4. Aus der Wunde nach der Irrigation: 9 Col.; Contr. steril.

XIII. Gastroenterostomie.

13. IX. 07.

1. Vor der Operation, nach 10 Min. Radfahren, ohne Waschung: links 3850; rechts 7500.

2. Nach Seife, 10' und Abtrocknen mit nicht sterilem Handtuch: links 2350; rechts 5190.

3. Nach Desinfektion mit Alkohol-Äther-Säure und Trocknen an der Luft: links: 3 Col.; rechts 106 Col.

4. Während der Operation die Hände mit sterilen Tampons abgerieben, 9 h: 9 Col.

5. Nach Schluß der Operation und Anlegen des Verbandes: links 320 Col.; rechts 6 Col.

Patient.

1. Aus dem Peritoneum bei Beginn der Operation vermittelst sterilen Tampons entnommen: 2 Col.; 8^{15} h.

2. Nach Vernähung des Darmes entnommen, 9 h: 1 Col.

3. Vor Schließung des Peritoneums entnommen aus der Tiefe der Bauchhöhle: 82 Col.

4. Nach Schließung des Peritoneums die Wundränder abgerieben: 21 Col.

XVIII. Uterusexstirpation.

10. IX. 07.

Operateur:

1. Vor Waschen: rechts 16830; links 7084.
2. Nach Seife: rechts 9702; links 400.
3. Nach Desinfektion: rechts 31; links 6.
4. Während der Operation: links u. rechts 43.
5. Nach der Operation: links 17; rechts 54.

Patient.

1. Aus der Tiefe der Bauchhöhle vor Irrigation: 79.
2. Aus der Tiefe der Bauchhöhle nach Irrigation: 39.
3. Spülwasser vor Schluß des Peritoneums: 62.

XIX. Anschließend an vorige Operation. Rektumkarzinomexstirpation.

Beginn 9[50] h.

Operateur:

1. Vor Waschung: links 480; rechts 6830.
2. Nach Seife: links 400; rechts 9702.
3. Nach Desinfektion: links 6; rechts 31.
4. 10[15] Zwirnhandschuhfinger ausgedrückt: 320.
5. 11[20] Hände abgerieben: 216.

Patient.

1. Nach Entfernung des Steißbeines die Wunde ausgerieben: 56.
2. Nach Entfernung des Karzinoms: 156.

XX. Nierenexstirpation.

11. XI. 07.

1. Ohne Waschen (Prof. Tavel hatte die Hände durch Manipulation an seinem Motorrad kurz vor der Operation sehr beschmutzt): links 22176; rechts 27104.
2. Nach Seife und warmem H_2O, 10 Minuten: links 24644; rechts 16776.
3. Nach Desinfektion: links 78; rechts 80.
4. Während der Operation: links u. rechts 76.
5. Nach der Operation: links 50; rechts 1.

Patientin. Beginn 9[10] h.

1. Äußere Haut: 313.
2. 9[15] h aus der Tiefe der Wunde und den Wundrändern: 20.
3. 9[30] h aus der Höhle, wo die Niere lag, nach ihrer Exstirpation: 37.
4. Ebenda nach Irrigation: 73.
5. Nach der Bauchnaht: 102.
6. 9[50] h äußere Haut: 148.

Die Zahlen bezüglich der Keimverminderung der Hände nach erfolgter Desinfektion entsprechen ganz den Laboratoriumsversuchen und bedürfen keiner weiteren Erläuterungen.

Was hier vor allen Dingen experimentell festgelegt werden sollte, ist die Frage, ob einerseits die Haut der Hände bei längerer Operations-

dauer durch die Gewebsflüssigkeit aufgeweicht und keimreicher wird. und ferner, was noch wichtiger erscheint, ob eine reichliche Keimabgabe an die Gewebsflüssigkeit stattfindet. Auf diesen letzten Punkt hat bekanntlich vor allem DÖDERLEIN hingewiesen. Die Zahlen der Keime nach erfolgter Desinfektion, während und nach der Operation, sowie aus dem Operationsfeld selbst, halten sich fast durchweg auf gleicher Höhe, und wenn wir die Anfangszahlen vor der Desinfektion der Hände in Betracht ziehen, sind wir wohl berechtigt zu sagen, daß die Keimzahl auf ein beträchtliches Minimum herabgesetzt und sowohl die Hände als namentlich auch die Gewebsflüssigkeit sehr keimarm geblieben sind. Interessant ist noch die Beobachtung, daß fast durchweg die rechte Hand mehr Keime zeigt, ferner wie rapid die Zahlen in die Höhe schnellen, wenn die Überimpfung von den Händen unmittelbar nach Vollendung der Operation versäumt wurde und erst nach Anlegen des äußeren Verbandes erfolgte.

Obwohl ich hier nur einige von den zahlreichen Versuchen bei Operationen ohne Handschuhe angeführt habe, so legen die Resultate derselben für die Leistungsfähigkeit dieser SCHUMBURG'schen Lösung bei längeren und feuchten Operationen ein vorzügliches Zeugnis ab.

Bei Besprechung der nun folgenden Resultate bei Operationen mit Handschuhen kommen natürlich die Züchtungsergebnisse während der Operation für die Wirksamkeit der SCHUMBURG'schen Lösung nicht in Betracht, immerhin möchte ich diese Zahl nicht unerwähnt lassen, da sie einer exakten bakteriologischen Kontrolle längerer, zum Teil recht schwerer Operationen entstammen und darum von großem Interesse sind.

B. Versuche mit Handschuhen.

Hysteromyomektomie.

31. VIII. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation, $^1/_4$ Stunde Waschen mit Seife und warmem Wasser: links 770 Col.; rechts 2772 Col.

2. Vor der Operation, nach Waschung mit Alkohol-Äther-Säure: links 3 Col.; rechts 2 Col.

3. Vor der Operation, ein Stück sterilisierten Gummihandschuh: 3 Col.

4. „ „ „ „ „ „ Zwirnhandschuh 2 „

5. Während der Operation die mit den Handschuhen bekleideten Hände vermittelst steriler Tampons abgerieben: 8 Col.

6. Während der Operation wurden die beiden Zwirnhandschuhe ausgepreßt: 34 Col.

7. Nach der Operation, die Hände noch in Gummihandschuhen: links 10 Col.; rechts 23 Col.

8. Nach der Operation, Hände ohne Handschuhe: links ganze Platte mit Belägen; rechts dito.



Patientin.

1. Nachdem das Operationsgebiet zuerst mit Seife und warmem Wasser, dann mit Sublimat gewaschen und mit ausgekochten (nicht mit aseptisch durchtränkten) Tüchern bedeckt, wird die zum operativen Eingriff freigelassene Stelle mittels steriler Tampons abgerieben: 5 Col.

2. Nach Eröffnung der äußeren Haut und Fettschicht werden die Wundränder und die Bauchdecke vermittelst sterilen Tampons abgerieben: 5 Col.

3. Sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle wird mit einem sterilen Tampon die vorhandene Flüssigkeit aufgesogen: steril.

4. Der freiliegende Teil des Myoms wird mit Tampon abgerieben: 18 Col.

5. Vom Abdomen aus wird ein steriler Tampon in die vor Beginn der Operation ausgespülte Scheide eingeführt: 4 Col.

6. Nach Entfernung des Myoms werden vor der Naht die Wandungen mit Tampons abgerieben: steril.

7. Nach der Naht wird die vorhandene Flüssigkeit in der Tiefe der Bauchhöhle mit Tampons aufgesaugt: 15 Col.

8. Nach der Schließung der Bauchhöhle wird die Bauchdecke mit sterilen Tampons abgerieben: 27 Col.

9. Nach vollständiger Schließung der Wunde wird die Eingriffsstelle mit Tampon abgerieben: 6 Col.

IX. Abdominale Totalexstirpation des Uterus und Adnexe.
3. IX. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Hände nicht gewaschen: links 6930 Col.; rechts 6160 Col.
   b) Hände 10 Minuten mit Seife und warmem Wasser gewaschen: links 40 Col.; rechts 3050 Col.
   c) Hände 10 Minuten mit Alkohol-Äther-Säure gewaschen: links 5 Col.; rechts 22 Col.

2. Während der Operation wurden die über die Gummihandschuhe gezogenen Zwirnhandschuhe ausgepreßt ($10^1/_4$ h): 6 Col.

3. Nach der Operation.
   a) In Gummihandschuhen (ohne Zwirnhandschuhe): rechts 7 Col.
   b) Ohne Handschuhe: rechts 20 Col.

4. Vom sterilen Gummihandschuh ein Finger abgeschnitten: 4 Col.

5. „ „ Zwirnhandschuh „ „ „ 13 „

Patient.

Sehr feuchte Operation. Beginn 8^{35} h.

1. Das Operationsgebiet wurde mit Seife, warmem Wasser und zuletzt Sublimat gereinigt, dann mit ausgekochten Tüchern bedeckt. Unmittelbar vor dem Hautschnitt wird die betreffende Stelle mit sterilen Tampons abgerieben: 16 Col.

2. Nach dem Einschnitt werden die blutigen Wundränder sowie Bauchdecke mit sterilen Tampons abgerieben: 2 Col.

3. Unmittelbar nach Eröffung des Peritoneums wird ein steriler Tampon in die Öffnung eingeführt: 4 Col.

4. Vor Eröffnung der Scheide wird mit sterilem Tampon aus der Tiefe der Bauchhöhle die Flüssigkeit aufgesaugt: 16 Col.

5. Aus der Scheide, die vor Beginn der Operation mit Bijodat-Lösung ausgespült war, mittels sterilen Tampons entnommen: 4 Col.

6. Aus der Tiefe der Bauchhöhle nach Entfernung des Myoms (10 h) entnommen: 7 Col.

7. Nach dem Nähen der Stümpfe wird der Saft aus der Bauchhöhle und Scheide mittels sterilen Tampons aufgesaugt: 3 Col.

8. Gegen Ende der Operation, vor Schluß der Bauchhöhle, wurde der Saft mittels sterilen Tampons aufgesaugt: 4 Col.

9. Das Tuch, das während der Operation in der Wunde lag, ausgedrückt: 6 Col.

X. Total-Exstirpation des Uterus, sehr komplizierter Fall.

4. IX. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) 10 Minuten Seifenwaschung: links 7 Col.; rechts 22 Col.
   b) 10 Minuten mit Alkohol-Äther-Säure, ohne darauffolgende Abspülung: links steril; rechts 4 Col.

2. Während der Operation wurde ein Zwirnhandschuh abgezogen und der Saft ausgepreßt: 8 Col.

3. Nach der Operation. Im Gummihandschuh: rechts 18 Col.

4. „ „ „ Ohne Handschuh: rechts 8 Col.

5. Ein Finger eines sterilen Zwirnhandschuhs: 1 Col.

6. „ „ „ „ Gummihandschuhs: 2 „

Patient.

Sehr blutreiche Operation. Beginn $8^3/_4$ h. Vor der Operation die Scheide mit Bijodatlösung ausgespült.

1. Äußere Haut an der Eingriffsstelle mit sterilen Tampons abgerieben: 4 Col. Contr. steril.

2. Der Saft aus der Wunde aufgesogen, vor Eröffnung des Peritoneums, 10 Minuten nach Beginn: 3 Col. Contr. steril.

3. Sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle ein steriler Tampon eingeführt: 1 Col. Contr. steril.

4. Aus der Umgebung des Myoms während dessen Loslösung entnommen (9^{20} h): 10 Col.

5. Wie bei 4, auf der anderen Seite entnommen (9^{41} h): 9 Col.

6. Aus der Scheide, nach Entfernung des Tumors entnommen (Tumor saß auf der vorderen Scheidenwand): 5 Col. Contr. steril.

7. Nach Naht der Stümpfe aus der Tiefe der Bauchhöhle den Saft aufgesogen (10^{20} h): 6 Col. Contr. steril.

8. Tuch, das im Operationsfeld während der ganzen Dauer der Operation durch gelegen und von aller Flüssigkeit imbibiert war, 10^{40} h vor Naht der äußeren Haut: mehrere Oberflächenbeläge. 3 T. C.

9. Äußere Haut, nach Schluß der Operation längs des Schnittes: 17 Col. Contr. steril.



XI. Resektion der Tuben.

4. IX. 07. Diese Operation wurde $^1/_2$ h nach Operat. X. ausgeführt.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Nach Seifenwaschung, 10 Min.: rechts 8 Col.
   b) Nach Alkohol-Äther-Säure, ohne Abspülung: rechts 1 Col.
2. Nach der Operation. **Rechte Hand, ohne Handschuh:** 7 Col.

Patient. Beginn 11^{40} h.

1. Nach Eröffnung der äußeren Wunde der Saft aus derselben entnommen: 3 Col. Contr. steril.
2. Nach Eröffnung der Bauchhöhle entnommen (11^{55} h): 2 Col. Contr. steril.
3. Gegen Ende der Operation, vor Schließen des Peritoneums aus der Tiefe der Bauchhöhle aufgesaugt: 8 Col. Contr. steril.

XII. Eröffnung der Ligamenta rotunda.

Diese Operation unmittelbar nach Operation XI ausgeführt. Die Gummihandschuhe wurden nicht abgezogen, sondern mit Hydr. cyanat-Lösung 5 Minuten abgespült.

Nach der Operation.

1. Rechte Hand, in Gummi- und Zwirnhandschuh: 312 Col.
2. Linke Hand, in Gummi-, ohne Zwirnhandschuh: 5 Col.
3. **Beide Hände, ohne Handschuhe:** rechts 25 Col.; links 10 Col.

XIV. Totalexstirpation des Uterus.

21. IX. 07. Beginn 8^{25} h.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) 20 Minuten Seifenabwaschung und Abtrocknen mit nicht sterilem Handtuch: rechts 3850 Col.; links 3080 Col.
   b) Nach Desinfektion mit Alkohol-Äther-Säure, rechts 5 Col.; links 6 Col.
   c) Steriler Gummihandschuh, besonders ein Finger: 16 Col.
   d) „ Zwirnhandschuh, „ „ „ 2 „
2. Während der Operation, 10 h, beide Hände in Gummi- und darüber Zwirnhandschuhen in der Petrischale abgerieben: 8 Col.
3. Nach Schluß der Operation, 10^{45} h, Hände nach Abziehen der Zwirnhandschuhe, in Gummihandschuhen: rechts 14 Col.; links 16 Col.
4. Nach Schluß der Operation, **ohne Handschuhe:** rechts 37 Col.; links 47 Col.

Patient.

1. Äußere Haut vom Operationsgebiet nach Desinfektion, die Umgebung mit sterilen (ausgekochten) Tüchern belegt (8^{25} h): 4 Col.
2. Vor Eröffnung des Peritoneums die Wundfläche mit sterilen Tampons ausgerieben: 2 Col.
3. Aus dem Peritoneum entnommen, sofort nach Eröffnung desselben (8^{45} h): 1 Col.



4. Aus Myom mit sterilen Tampons abgerieben (9^{05} h): 10 Col.

5. Aus der Umgebung des Cervix und von demselben entnommen (9^{35} h): 2 Col.

6. Nach Entfernung des Myoms, 9^{45} h aus der Tiefe der Bauchhöhle entnommen: 1 Col.

7. Aus der Scheide entnommen vom Abdomen aus (die Scheide wurde vor der Operation mit Bijodatlösung ausgespült): 4 Col.

8. Aus der Tiefe der Bauchhöhle nach Anlegung der Nähte entnommen (10^{20} h): 7 Col.

9. Unter den Fascien, gegen Schluß der Operation entnommen (10^{30} h): 9 Col.

10. Nach der äußeren Naht entnommen: 12 Col.

XV. Totalexstirpation des Uterus.

Konnte jedoch nicht mehr ausgeführt werden, wegen multiplen Myomen. 21. IX. Beginn 10^{20} h.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Nach Seifenwaschung 15 Minuten: rechts 21 Col.; links 35 Col.
   b) Nach Desinfektion mit Alkohol-Äther-Säure: rechts 7 Col.; links 8 Col.

2. Nach der Operation: Rechts (im Gummihandschuh) 17 Col.; links (im Gummi- und Zwirnhandschuh) 9 Col.

3. Nach Operation ohne Handschuhe: rechts 7 Col.: links 11 Col. Contr. 2 Col.

XVI. Totalexstirpation des Uterus.

19. X. 07.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Waschung mit Seife und warmem Wasser, 10 Minuten: rechts 950 Col.; links 1180 Col.
   b) Nach Desinfektion mit Schumburg's Lösung, 10 Minuten: rechts 7 Col.; links 6 Col.
2. Während der Operation (Beginn 8^{40} h).
   a) 9^{50} h beide Hände mit sterilen Tampons abgerieben: links und rechts 7 Col.
   b) 10^{30} h beide Hände an sterilen Tampons abgerieben: links und rechts 10 Col.
3. Nach der Operation.
   a) Rechte Hand, im Zwirnhandschuh: 14 Col.
   b) Ohne Handschuhe: rechts 43 Col.; links 21 Col.

Kontrollen: 1. Zwirnhandschuh: 3 Col.
2. Gummihandschuh: 2 „

Patientin.

Vor der Operation Scheide ausgespült mit Lösung von KJ HgJ. Beginn 8^{40}. Sehr feuchte Operation. Ascites!

1. Operationsgebiet vor dem Schnitt abgerieben: 15.
2. Abtupfen der Fascien und Bauchdecke: 3.
3. Aus dem Peritoneum sofort nach Eröffnung, 9 h: 1.
4. 9^{15} aus dem reichlichen Saft entnommen: 7.
5. 9^{35} aus der Tiefe der Bauchhöhle: 3.
6. 9^{35} Fibringerinnsel im Myom: 5.
7. 9^{45} Myom abgerieben: 7.
8. 10 h aus der Scheide, nach Entfernung des Tumors.
9. Nach Schließen der Scheide und zahlreichen Unterbindungen aus der Tiefe der Bauchhöhle 10^{35} h: 10.
10. Nach Vernähung der Bauchhöhle die Bauchdecke abgerieben 10^{55}: 9.
11. Von den Fascien entnommen 11 h: 10.
12. Äußere Haut nach Schluß der Operation: 17.

6 Controllen steril.

XVII. Uterus-Karzinom.

23. X. Operation

konnte nicht ausgeführt werden, da auch die Blase starke Infiltrationen zeigte.

Operateur:

1. Vor der Operation.
   a) Nach Seife: rechts 1224 Col.; links 26.
   b) Nach Desinfektion: rechts 4 Col.; links steril.
2. Nach der Operation.
   Links (in Gummihandschuh) 3 Col.
   Rechts (in Zwirnhandschuh) 19 Col.

Beide Hände ohne Handschuhe: links 5 Col.; rechts 8 Col.

Patient. Beginn 8^{25} h.

1. Äußere Haut nach Jodpinselung: 8 Col.
2. Äußere Haut nach Gandanin: 4 Col.
3. Aus den Fascien: 6 Col.
4. Aus dem Peritoneum: 3 Col.

XXIII. Uterustotalexstirpation.

19. XII. Beginn 9^{20} h.

Operateur:

A. Hände vor der Operation.

1. Ohne Waschung: links; rechts.
2. Nach Seife: links 24960 Col.; rechts 18726 Col.
3. Nach Desinfektion: links 108 Col.; rechts 20.

B. Während der Operation.

4. Rechte Hand, 10^{10}, unmittelbar aus der Bauchhöhle bezw. dem Gewebssaft kommend: 4 Col.
5. Beide Hände 11^{50}: 1 Col.



C. Nach der Operation.

6. Rechts in Zwirn: 125 Col.
7. Links in Gummi: 14 Col.
8. Ohne Handschuhe: links 132 Col.; rechts 27 Col.

Patientin.

Vorherige Scheidespülung mit 0.1 proz. Hydr. oxycyanat. Beginn 9^{20} h.

1. Äußere Haut nach Desinfektion 9^{20} h: 7 Col.
2. Saft aus der Fascie: 9^{30} h: 12 Col.
3. 9^{35} h Bauchdecke: 4 Col.
4. 9^{40} h aus dem Peritoneum: 3 Col.
5. 9^{55} h aus der Bauchhöhle: 5 Col.
6. 10^{15} h von der Oberfläche des Myoms: 4 Col.
7. 10^{30} h am sichtbaren Ende de ....: steril.
8. 10^{35} h von den Stümpfen nach Entfernung des Myoms: 3 Col.
9. 10^{40} h nach Vernähung der Stümpfe: 2 Col.
10. 11^{40} h aus der Tiefe der Bauchhöhle: 1 Col.
11. Nach Legung der Nähte der Bauchdecke: 113 Col.

Uterus-Totalexstirpation.

23. XII. Beginn 9^{20} h.

A. Hände vor der Operation.

Operateur:

1. Ohne Waschung: links 23100 Col.; rechts 56160 Col.
2. Nach Seife: links 24572 Col.; rechts 23060 Col.
3. Nach Desinfektion: links 19 Col.; rechts 27 Col.

B. Während der Operation.

4. Rechts 10^{5} h: 1 Col.
5. Links 10^{50} h: 10 Col.

C. Nach der Operation.

6. Rechts in Zwirnhandschuh: 58 Col.
7. Links in Gummihandschuh: 16 Col.
8. Ohne Handschuhe: links 19 Col.; rechts 340 Col.

Contr.: 1 Gummifinger: steril.
1 Zwirnfinger: steril.

Patientin.

Vorherige Spülung der Scheide mit 0.1 proz. Hgoxycyanat.

1. 9^{20} h äußere Haut nach Desinfektion: 123 (Pyo ...).
2. 9^{35} h Bauchdecke: 21 Col.
3. 9^{36} h aus dem Peritoneum: 82 Col.
4. 10 h Saft von der Oberfläche des Myoms: 1 Col.
5. 10^{15} h Saft nach Entfernung des Myoms: 21 Col.
6. 10^{20} h aus der Bauchhöhle: 1 Col.
7. 11^{05} h aus der Tiefe der Bauchhöle: 1 Col.
8. 11^{20} h aus der Tiefe der Bauchhöhle nach Vernähung der Stümpfe: 307 Col.
9. Nach Legung der Nähte der Bauchdecke: 9 Col.

XXIV. Uterus-Totalexstirpation.

Beginn 9^{15} h.

A. Hände vor der Operation.

1. Ohne Waschung: links 2652 Col.; rechts 21060 Col.
2. Nach Seife: links 94 Col.; rechts 614 Col.
3. Nach Desinfektion: links 5 Col.; rechts 4 Col.

B. Während der Operation.

4. 10^{50} h vor dem Wechseln der Zwirnhandschuhe beider Hände: 12 Col.

C. Nach der Operation.

5. Rechts in Zwirn: 73 Col.
6. Links in Gummi: 24 Col.
7. Ohne Handschuhe: links 13 Col.; rechts 19 Col.

Patient.

1. 9^{15} h äußere Haut nach Desinfektion: 4 Col.
2. 9^{20} h aus den Fascien: 2 Col.
3. 9^{30} h aus der Bauchhöhle: 1 Col.
4. 9^{40} h aus der Tiefe der Bauchhöhle: steril.
5. 9^{55} h aus der unteren Umgebung des Myoms: 2 Col.
6. 10^{15} h nach Entfernung des Myoms, Saft auf den Stümpfen: 2 Col.
7. 10^{50} h nach Vernähung des Peritoneums (sehr schwierig und lange dauernd): 1 Col.
8. 11^{05} h nach Vernähung der Bauchdecke: 140 Col.
9. 11^{20} h nach der äußeren Naht: 14 Col.

2 × Uterus-Totalexstirpation. 2 Operationen hintereinander.

20. II. Beginn 8^{55} h.

A. Hände vor der Operation.

1. Ohne Waschung: links; rechts.
2. Nach Seife: links 296 Col.; rechts 1216 Col.
3. Nach Desinfektion: links 6 Col.; rechts 11 Col.

B. Während der Operation.

4. 10^{05} h beide Hände, vor dem Wechseln der Zwirnhandschuhe: 16 Col.

NB. Kein Versuch nach Schluß der Operation, da 2. Operation folgte.

Patient.

1. 8^{55} h äußere Haut nach Desinfektion: 19 Col.
2. 9^{15} h Saft aus den Fascien: 3 Col.
3. 9^{10} h aus dem Peritoneum: 8 Col.
4. 9^{20} h von der Oberfläche des Myoms: 180 Col.
5. 9^{45} h Saft nach Entfernung des Myoms aus der Tiefe der Bauchhöhle, sehr blutreiches Operationsfeld: 9 Col.
6. 9^{50} h Schleim aus der Vagina vom Abdomen aus: 2 Col.
7. 10^{30} h nach Vernähung der Bauchdecke: 4 Col.





II. Operation. Uterus-Totalexstirpation. Beginn 11⁵⁰ h.

NB. Keine Händeversuche, da dieselben im Handschuh blieben.

A. Hände während der Operation: links u. rechts: 1 Col.

B. Hände nach der 2. Operation ohne Handschuhe: links 17 Col.; rechts 21 Col.

Patient.

1. 11⁵⁰ h aus der Fascie: 14 Col.
2. 12 h äußere Haut: 5 Col.
3. 12¹⁰ h aus der Bauchhöhle: 2 Col.
4. 12⁴⁰ h aus der Tiefe der Bauchhöhle: 3 Col.
5. 1 h aus dem Cervikalkanal: 3 Col.
6. 1³⁰ h aus der Tiefe der Bauchhöhle nach Entfernung des Myoms und Entfernung der Stümpfe: 19 Col.
7. 1⁵⁰ h aus der Tiefe der Bauchhöhle vor dem Schließen: 6 Col.
8. 2²⁰ h nach Naht der Fascien: 7 Col.

Uterustotalexstirpation.

2. III. 08.

Die Kontrolle der Hände vor der Operation konnte nicht ausgeführt werden.

Contr. sterilisierte Gummihandschuhe: steril.

Prof. Walthard.

Während der Operation (Beginn 8⁴⁵ h).

1. 9¹⁰ h beide Hände vor dem Wechseln der Zwirnhandschuhe: 11 Col.
2. 11¹⁵ h: 17 Col.

Nach der Operation.

Rechts (noch im Zwirnhandschuh): 121 Col.
Links (noch im Gummihandschuh): 24 Col.
Links (ohne Handschuhe): 67 Col.
Rechts (ohne Handschuhe): 102 Col.

Patientin.

1. Aus dem Peritoneum 8⁴⁰ h: steril.
2. 9 h aus der Tiefe der Bauchhöhle: 2 Col.
3. 9²⁵ h aus der Tiefe der sehr luftreichen Bauchhöhle: steril.
4. 9⁴⁰ h von der Oberfläche des Uterus: 1 Col.
5. 10⁰⁵ h von der Uteruswand und Serosa: steril.
6. 11 h Oberfläche des Operationsgebietes: 21 Col.
7. 11³⁰ aus der Tiefe der Bauchhöhle nach Entfernung des Uterus: 6 Col.
8. 12 h nach Legung der Nähte der Bauchhöhle: 27 Col.

Luftkontrolle: 140 . . . Col.

Bei diesen Versuchen fällt die fast durchweg sehr niedere Keimzahl auf, viel gleichmäßiger als bei den Operationen mit Handschuhen, vor Beginn der Operationen, die meistens mehr als eine Stunde dauerten, bis zu Ende. Die Leistungsfähigkeit des Äther-Alkohol-Säure-



gemisches bezüglich der Desinfektion der Hände muß auch hier als eine vorzügliche bezeichnet werden, namentlich was die Wirkungsdauer unter dem Handschuh anbetrifft.

Diesen auch anderorts mit gleich günstigem Resultat erfolgten Nachprüfungen der SCHUMBURG'schen Waschung stehen die Einwendungen gegenüber, daß der explosive und teuere Äther der allgemeinen Einführung dieses Desinfektionsverfahrens im Wege stehen wird. SCHUMBURG ist diesen Forderungen gerecht geworden und empfiehlt in seiner letzten Publikation anstatt des Alkohol-Äther-Säuregemisches den unvermischten Spiritus rectificatissimus des deutschen Arzneibuches, noch besser, namentlich für die Hebammenpraxis, den billigeren denaturierten Spiritus mit Zusatz von 0,5 proz. Salpetersäure oder 1 proz. Formalin anzuwenden.

Wir haben dieses Verfahren ebenfalls nachgeprüft und obwohl wir über größere Versuchsreihen nicht verfügen, so sprechen doch unsere Resultate, die in beifolgender Tabelle enthalten sind, immerhin deutlich genug für die Brauchbarkeit dieser Methode.

Tabelle V.

Methode nach SCHUMBURG.

Modifikation: Alkohol + 1 Proz. Formalin.

	Controlle bezw. Tageshand	Nach oberflächlicher Waschung mit Seife	Nach Desinfektion nach SCHUMBURG + 1 Proz. Formalin
D. H.	L. 41 580 R. 27 720	L. 62 390 R. 29 992	L. steril R. 23
D. K.	L. 26 334 R. 6 622	L. 194 040 R. 110 880	L. 9 R. 3
D. Mi.	L. 22 176 R. 37 422	L. 44 352 R. 29 100	L. 1 R. 3
Abw. v. K.	L. 9 702 R. 429 660	L. 47 114 R. 349 580	L. 9 R. 5
Abw. Str.	L. 595 880 R. 300 920	L. 4 928 R. 326	L. 1 R. steril

Zur Erhöhung der härtenden Eigenschaft des Alkohols schlägt VON HERFF vor, dem Alkohol Aceton zuzusetzen und zwar in gleichem Verhältnis wie den Äther bei der SCHUMBURG'schen Mischung.

Wir haben auf Wunsch des Herrn Prof. VON HERFF zahlreiche Laboratoriumsversuche mit dieser Mischung angestellt, und namentlich auch die Dauerwirkung geprüft und können auf Grund ausgedehnter Versuchsreihen feststellen, daß der Zusatz eines Härtungsmittels, wie das Aceton, den daran geknüpften Erwartungen bezüglich der Keimverminderung vollkommen entspricht. Die hautgerbende, keimfixierende Wirkung des Alkohols wurde durch diesen Zusatz wesentlich verstärkt.



Namentlich gilt dies hinsichtlich der Dauerwirkung, die wir in gleicher Versuchsordnung wie bei der SCHUMBURG'schen Lösung geprüft haben. Dabei möchten wir noch einen Moment, der auch für die vorstehenden Tabellen gilt, und für die Beurteilung der Resultate nicht unwesentlich ist, besonders hervorheben.

Es betrifft das den Umstand, daß an den Versuchen nicht nur „geübte" Händedesinfektoren teilnahmen, sondern auch weniger geübte. und daß ferner immer Wert darauf gelegt wurde, die Versuche mit möglichst unsauberen Händen zu beginnen, z. B. nach Manipulationen mit Versuchstieren usw.

Die Wirksamkeit des Acetonalkohols wurde auch von dem namentlich für die Praxis wichtigen Gesichtspunkte aus untersucht, inwieweit diejenigen Keime, die nicht in der Tiefe der Haut sitzen, sondern sich erst kurz vorher an der Oberfläche derselben angesiedelt haben, unschädlich gemacht bezw. entfernt werden.

Zu dieser Versuchsanordnung, die den in der Praxis vorliegenden Verhältnissen bei der Übertragung von Infektionserregern durch infizierte Hände entspricht, wurden beide Hände in eine vermittelst Kochsalzlösung bereitete Bakterienaufschwemmung getaucht und die anhaftende Flüssigkeit etwa 5 Minuten lang an der Haut angetrocknet. Zu dieser künstlichen Infektion der Hände wurden mit Rücksicht auf eine eventuelle Gefährdung der Versuchsteilnehmer, ein solcher Fall ist von ENGELS mitgeteilt, nicht pathogenen Bakterien benutzt, sondern auf den gewöhnlichen Nährböden gut wachsende und durch charakteristische Farbstoffbildung leicht erkennbare Saprophyten gewählt, wie ich einen solchen Laboratoriumsstamm in Sarcina rosea zur Verfügung hatte.

Wir durften um so mehr von der Verwendung pathogener Keime bei unsern Versuchen absehen, als dieselben ja vorwiegend darauf gerichtet waren, die Wirksamkeit des Acetonalkohols ganz im allgemeinen gegenüber den auf der Oberfläche der Haut befindlichen Keimen, seien es pathogene oder harmlose, zu prüfen.

Die Infektion der Hände mittels der Sarcinaaufschwemmung wurde, um den Verhältnissen einer Kontaktinfektion in der Praxis möglichst nahe zu kommen, an den gänzlich unvorbehandelten, ungewaschenen Händen vorgenommen. Die Überimpfung geschah sofort nach erfolgter Infektion, nach Waschung mit Seife, nach der Desinfektion und nach dem Abziehen der Handschuhe.

Die Tabelle auf Seite 69 zeigt uns die außerordentlich günstige Wirksamkeit des Acetongemisches. Die Keimzahlen sowohl unmittelbar nach der Desinfektion, wie nach Abziehen der Handschuhe sind durchweg niedriger als bei der Alkohol-Äther-Mischung, in vielen Fällen bleiben die Impfplatten sogar völlig keimfrei. Bezüglich der Vorbehandlung der



Hände ist noch nachzutragen, daß nur einige der Versuchsteilnehmer die intensive Waschung mit Seife und Bürste beibehielten, in den meisten Fällen wurde nach kurzer oberflächlicher Waschung zur Desinfektion geschritten, die 5—8 Minuten dauerte.

Tabelle VI.

Methode nach von Herff.

	Controlle bezw. Tageshand	Nach Infektion mit Sarcina rosea	Nach Waschung mit Seife: Zeitdauer		Nach 5—8 Min. Desinfektion nach von Herff		Zeitdauer	Nach Abziehen der Handschuhe
	Gemisch aus 1 Teil Aceton, 2 Teile Alkohol 95 Proz.							
D. H.	L. 11 920 R. 29 100	L. unzählb. R. „	oberfl. Wasch.	L. 37 440 R. 15 600	L 4 R. steril	Kein Roseus	1 Stde.	L. 19 R. 11 700
D. Sch.	L. 62 400 R. 12 480	L. „ R. „	10 Min.	L. 84 240 R 10 090	L 9 R. 4	„	1 „	L. 80 R. 71
D. K.	L. 78 000 R. 139 400	L. 8 400 R. 112 320	oberfl. Wasch.	L. 150 000 R. 98 280	L. steril R. 8	„	1½ „	L. 351 R. 547
D. J.	L. 8 544 R. 10 472	L. unzählb. R. „	„	L. 10 160 R. 12 351	L. 6 R. 12	„	1 „	L. 97 R. 308
D. Sv.	L. (Platte zerbr.) R. 20 890	L. „ R. „	10 Min.	L. 46 200 R. 33 880	L. 1 694 R. 494	„	1 „	L. 316 R. 304
D. H.	L. 36 652 R. 42 504	L. „ R. „	oberfl. Wasch.	L. 67 914 R 53 284	L. steril R. 5	„	1 „	L. 66 R. 280
	Gemisch aus Aceton und 95 proz. Alkohol zu gleichen Teilen							
D. D.	L. 12 700 R. 8 000	L. unzählb. R. „	oberfl.	L. 14 035 R. 9 200	L. 5 R. 8	Kein Roseus	1 Stde.	L. 64 R. 112
D. K.	L. 27 720 R. 15 400	L. „ R. „	oberfl.	L. 28 580 R. 16 100	L. steril R. 14	„	2 „	L. 1 386 R. 308
D. Schi.	L. 69 300 R. 27 720	L. „ R. „	10 Min.	L. 83 160 R. 9 200	L. 9 R. 7	„	1 „	L. — R. 146
D. H.	L. 24 940 R. 5 390	L. „ R. „	oberfl.	L. 10 100 R. 1 600	L. 2 R. steril	„	—	...
Abw. Str.	L. 43 580 R. 55 440	L. „ R. „	oberfl.	L. 84 700 R. 123 200	L. steril R. 12	„		—
Abw. v. K.	L. 24 650 R. 41 580	L. „ R. „	oberfl.	L 44 352 R. 18 480	L. 54 R. 6	„	—	—
D. Sv.	L. 1 325 R. 416	L. „ R. „	10 Min.	L. 1 840 R. 8 775	L. steril R. 4	„	½ „	L. 7
D. J.	L. 6 314 R. 24 945	L. „ R. „	oberfl.	L. 944 R. 306	L. 30 R. 8	„	½ „	R. 14

Da sowohl bei dem Alkohol-Äther-Verfahren als bei der Alkoholacetonmethode die Versuchsteilnehmer immer die gleichen waren, so berechtigen uns diese Resultate, namentlich im Hinblick auf die zahlreichen Fälle, die gänzliche Keimfreiheit ergeben, zu der Ansicht, daß die Desinfektionsleistung des Acetonalkohols eine bessere ist als diejenige des Alkohol-Äthers.

Betrachten wir die Resultate unter dem Gesichtspunkt, der für die Kontaktinfektion in Frage kommt, so sehen wir, daß die zur Infektion benutzten Keime weder nach der Desinfektion noch nach dem Abziehen der Handschuhe kulturell nachzuweisen waren.

Dieses Verhalten spricht in eindeutiger Weise dafür, daß durch die intensive Abreibung mit Acetonalkohol die Oberflächenkeime zusammen mit dem Schmutz und den Epithelschuppen der Haut entfernt worden sind, daß also das fettlösende Alkoholgemisch die Hand nicht nur von dem oberflächlichen Schmutz befreit, sondern auch die weniger tiefliegenden Schlupfwinkel der Bakterien säubert.

Für diese Auffassung spricht vor allen Dingen der Umstand, daß an den Händen nach Abnahme der Handschuhe das Infektionsmaterial niemals nachzuweisen war.

Ein Desinfektionsmittel, das einer solchen strengen Prüfungsmethode standhält, dürfte auch den weitgehendsten Anforderungen gerecht werden. Allerdings muß noch erwähnt werden, daß bei öfterem Gebrauch von Acetonalkohol die Haut angegriffen wird; bei einem Versuchsteilnehmer, der eine sehr empfindliche Haut besitzt, wurden beide Hände rauh und rissig, eine Schädigung, die bei regelmäßiger Behandlung der Hände mit Lanolin leicht wieder gehoben wurde.

Nach der Zusammenstellung dieser Untersuchungen erschien von Oeri, einem Schüler von Herff's, eine Publikation über Aceton-Alkoholversuche im kantonalen Frauenspital Basel. In dieser Arbeit teilt Oeri neben zahlreichen Laboratoriumsversuchen auch die Resultate mit über seine Versuche mit Acetonalkohol, wobei als Mischungsverhältnis gleiche Teile gewählt wurden. Diese Untersuchungen betreffen 60 Operationen, die ohne Handschuhe ausgeführt wurden und bei denen eine Vorbehandlung der Hände mit Seife und Bürste nicht stattfand, ferner werden in dieser Arbeit Ergebnisse mitgeteilt, welche bei der Desinfektion an den verschiedensten geburtshilflich-gynäkologischen Operationsfeldern vorgenommen wurden. Diese in der Praxis gewonnenen Resultate stimmen mit unseren Laboratoriumsversuchen überein.

Diese Prüfungen der Wirksamkeit der neueren Alkoholdesinfektionsmethoden, die auf möglichst breiter Basis durchgeführt wurden, berechtigen zwar noch nicht zu einem abschließenden Urteil, zeigen aber immerhin, daß die Erwägungen, die zur Anwendung des Alkohols bei der Händedesinfektion geführt haben, ihre volle Berechtigung hatten. Aus meinen Untersuchungen ergeben sich folgende Gesichtspunkte:

1. Die fettlösenden Eigenschaften des Alkohols, sowie seine Fähigkeit, die oberflächlichen Hautschichten zu durchdringen und die Haut zum Schrumpfen zu bringen, werden in den von Schumburg und von von Herff angegebenen Modifikationen wesentlich erhöht.



2. Bei dem SCHUMBURG'schen Verfahren wird die Oberflächendesinfektion noch verstärkt durch bakterizid wirkende Zusätze wie Salpetersäure oder Formalin.

3. Durch die schrumpfende Wirkung des Alkohols werden auch diejenigen Keime, die bei der Desinfektion nicht entfernt wurden, gewissermaßen in der Haut fixiert. Dieser Zustand wird durch den Zusatz von Aceton besonders begünstigt. Die Hände, infolge der stark erhöhten Schrumpfung der Haut, weisen auch nach längerem Verweilen in der Gewebsflüssigkeit bei Operationen sowie unter dem Gummihandschuh keine Vermehrung des Keimgehaltes auf.

4. Bei solchen Personen, die leicht zum Schwitzen neigen, erfährt die Haut eine ziemlich rasche Aufweichung und damit eine Keimbeförderung an die Oberfläche der Hände, wodurch der keimfixierende Schutz des Alkohols aufgehoben wird. In solchen Fällen muß das Tragen von Gummihandschuhen gefordert werden.

5. Das Operationsfeld erfährt auch bei lange dauernden, mit reichlicher Gewebsexsudation einhergehenden Operationen, wobei nach dem SCHUMBURG'schen Verfahren desinfiziert wurde und die ohne Handschuhe ausgeführt wurden, keine Überschwemmung mit Keimen; der Keimgehalt der Gewebsflüssigkeiten bleibt vom Beginn der Operation bis zum Schluß niedrig. Unsere Befunde stehen also im Gegensatz zu den Angaben DÖDERLEIN's, der eine reichliche Bakterienzunahme in den Gewebsexsudaten des Operationsfeldes konstatierte, wenn er ohne Handschuhe mit den durch Alkoholwaschung desinfizierten Händen operierte.

Literaturverzeichnis.

KLAPP u. DÖNITZ, Über Chirosoter, Deutsche med. Wochenschr. 1907, S. 1366.

DÖDERLEIN, Ein neuer Vorschlag zur Erzielung keimfreier Operationswunden. Deutsche med. Wochenschrift 1906, S. 569, Nr. 19.

HEUSNER, Über verschiedene Anwendungsweisen meines Harzklebeverbandes. Zeitschr. f. orthopäd. Chir. 1907, Bd. 17.

v. HERFF, Über den Wert der Heißwasser-Alkoholdesinfektion für die Geburtshilfe wie für den Wundschutz von Bauchwunden. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 30.

SCHUMBURG, Archiv für klin. Chirurgie 1906.

— Die Händedesinfektion nur mit Alkohol. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 8.

AHLFELD, Die Desinfektion der Finger und der Hand vor geburtshilflichen Untersuchungen und Eingriffen. Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 51.

AHLFELD u. VAHLE, Die Wirkung des Alkohols bei der geburtshilflichen Desinfektion. Deutsche med. Wochenschr. 1896, Nr. 6.



Reinicke, Bakteriologische Untersuchungen über die Desinfektion der Hände. Centralbl. f. Gynäkologie 1894, S. 1189.

Engels, Einige Händedesinfektionsversuche nach vorheriger künstlicher Infektion der Hände usw. Centralbl. f. Bakteriologie I. Abtlg. 1903, Bd. 34.

Fürbringer, Neue Untersuchungen über die Desinfektion der Hände. Deutsche med. Wochenschr. 1897, S. 6.

— Centralbl. f. Gynäkologie 1894, Nr. 47.

— Untersuchungen und Vorschriften über die Desinfektion der Hände des Arztes. Wiesbaden 1888.

v. Mikulicz, Die Desinfektion der Haut und der Hände mit Seifenspiritus. Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 24.

Oeri, Untersuchungen über die Desinfektion mit einem Aceton-Alkoholgemisch. Zeitschr. f. Geburtshülfe und Gynäkologie Bd. LXIII, S. 484.

v. Herff, Besserung der Desinfektion in der Hauspraxis. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1017.



Arbeiten

aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

und den

wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impf-Instituts

herausgegeben von

Dr. W. Kolle

o. Professor der Hygiene und Bakteriologie an der Universität Bern.

Viertes Heft.

S. SAWAMURA, Experimentelle Studien zur Pathogenese und Serumtherapie des Tetanus.



Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1909.

Weimar. — Druck von R. Wagner Sohn.



Inhaltsverzeichnis.

[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.
Direktor: Prof. Dr. W. KOLLE.]

Experimentelle Studien zur Pathogenese und Serumtherapie des Tetanus.

Von Dr. **S. SAWAMURA.**

Seitdem der Erreger des Tetanus von NICOLAIER (1884) bei Gelegenheit seiner Untersuchungen über die Mikroorganismen des Erdbodens entdeckt war, die Übertragbarkeit des Wundstarrkrampfes von Menschen auf Tiere von CARLE und RATTONE (1884) und von ROSENBACH (1886) festgestellt war, das Vorhandensein der NICOLAIER'schen Bazillen bei menschlichem Tetanus von ROSENBACH (1886) u. a. bestätigt war und später die Reinzüchtung derselben Bazillen KITASATO (1889) gelungen war, wurde die Pathogenese dieser eigentümlichen Krankheit experimentell von zahlreichen Forschern eifrigst erforscht. Obwohl die Ätiologie des Tetanus durch die mühsamen Experimente über Züchtung des Tetanusbazillus und den Nachweis seiner Gifte geklärt war, ist trotz der glänzenden, von verschiedenen Forschern aufgestellten Hypothesen und Theorien über die Pathogenese, namentlich über das Zustandekommen der Krampferscheinungen des Tetanus eine erschöpfende Theorie über die frühesten und letzten Ursachen der Veränderungen an den Nervenzellen und Nervenfasern, durch welche die tetanischen Krämpfe ausgelöst werden, und den Mechanismus der Giftverankerung noch nicht vorhanden.

Andererseits kann die Serumtherapie des Tetanus, die von BEHRING, KITASATO, TIZZONI u. a. begründet und empfohlen wurde, beim Menschen noch nicht so befriedigende Resultate erzielen, wie man auf Grund der Tierversuche und namentlich wegen der prophylaktischen Wirkung des Serums erwarten sollte. Eine Heilkraft besitzt das Serum nach den Tierversuchen (DÖNITZ, KNORR u. a.) dann, wenn es ziemlich fürh nach der Infektion angewandt wird. Seither hat man mit Recht verschiedene Applikationsweisen (intracerebral, subdural, intraneural usw.) auf Grund der Theorie versucht, um die Wirksamkeit des Tetanusserums zu steigern.



Auf Anregung des Herrn Prof. W. KOLLE habe ich über die Pathogenese des Tetanus und über die Wirksamkeit des Tetanusserums bei intraneuraler Injektion Untersuchungen in verschiedener Versuchsanordnung angestellt, in erster Linie um die Pathogenese des Tetanus weiter zu klären, dann aber auch, um die Frage zu studieren, unter welchen Bedingungen das Tetanusserum die meisten therapeutischen Effekte entfaltet.

I. Über die Pathogenese des Tetanus.

Wenn man absieht von den Formen des Tetanus, die nach experimenteller Einverleibung des Tetanusgiftes in die Gehirnsubstanz oder in das sympathische Nervensystem beobachtet wurden und die von den französischen Forschern und TAVEL als besondere Formen abgegrenzt werden, so kann man den Tetanus den Symptomenkomplexen nach in drei Formen teilen: Tetanus ascendens, Tetanus descendens und eine dritte, die gemischte Form des Tetanus, bei welcher die Symptome des T. ascendens und T. descendens vereinigt sind.

1. Tetanus ascendens.

Diese Form ist diejenige, die gewöhnlich bei kleinen Versuchstieren, weißen Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden usw. nach experimenteller Infektion oder Intoxikation beobachtet wird, wenn Tetanusbazillen oder Tetanusgift unter die Haut oder in die Muskulatur eingespritzt werden. Um reinen Tetanus ascendens zu erzeugen, ist es dabei nötig, daß die injizierte resp. im Körper produzierte Giftmenge nicht die Grenze überschreitet, über die hinaus Tetanus descendens auch zugleich auftreten wird. Das reinste Bild eines sich langsam entwickelnden Tetanus ascendens erhält man nach Injektion sehr kleiner Giftmengen, die wenig mehr als die Dosis letalis minima betragen. Bei reinem Tetanus ascendens tritt zuerst eine Kontraktur des geimpften Muskelbezirkes ein — lokaler Tetanus —. Falls die Dosis des einverleibten Giftes groß genug war, verbreitet sich dann der Tetanus von der zuerst ergriffenen Region der Muskeln, wie von einem Zentrum aus, auf immer weitere Muskelgruppen. Je nach der Injektions- resp. Infektionsstelle kann der lokale Tetanus als eine Steifigkeit eines Hinterbeins oder eines Vorderbeins, ein Pleurosthotonus, ein Emprosthotonus usw. auftreten. Aber weil die allgemein übliche Applikationsstelle des Giftes bei den Experimenten eine hintere Extremität ist und der Tetanus daher zuerst mit der Steifigkeit desselben Beins beginnt, um allmählich sich nach oben zu verbreiten, so hat man diese Form kurz „Tetanus ascendens“ genannt. Der lokale Tetanus besitzt eine große theoretische Bedeutung für die Erklärung



des Zustandekommens der tetanischen Erscheinungen, namentlich nachdem die Arbeiten von ZUPNIK und POCHHAMMER ihn zum Studium der Pathologie des Tetanus gemacht und für die Aufstellung neuer Theorien mitbenutzt haben. Ich möchte deshalb auf den lokalen Tetanus bei Kaninchen, wie ich ihn bei Versuchen beobachtet habe, ausführlicher eingehen.

Erstes Stadium (lokaler Tetanus): Die Kontraktur der geimpften Muskelgruppen. Gewisse Zeit (24—36 Stunden) nach der Injektion in einen Unterschenkel ist das betreffende Hinterbein am Hüftgelenk leicht abduziert und mäßig gebeugt, das Hüftgelenk ist dabei etwas steif, die Fuß- und Kniegelenke sind schlaffer als diejenigen des normalen Hinterbeins. Beim Laufen wird das betreffende Bein nicht benutzt. Darauf wird das betreffende Hinterbein allmählich nach hinten gestreckt, so daß endlich die Fußsohle nach oben gerichtet wird. Etwas später tritt die Steifigkeit im Fußgelenk und zuletzt im Kniegelenk auf. Zu dieser Zeit zeigt schon das betreffende Bein eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit; durch Dorsalflexion im Fußgelenk oder auch spontan wird Fußclonus ausgelöst. Die Muskulaturen des Ober- und Unterschenkels fühlen sich hart an und geraten mehr und mehr in den Zustand tonischer Starre.

Das zweite Stadium des Tetanus ascendens beim Kaninchen kennzeichnet sich durch Ausbreitung der Starre und das Auftreten allgemeiner Krämpfe. In diesem Stadium wird die lokale erhöhte Reflexerregbarkeit hochgradiger. Jetzt ruft eine leichte Dorsalflexion im steifen Fußgelenk nicht nur Fußclonus, sondern auch allgemeine Krämpfe hervor. Dieselben treten später durch ganz leichten Reiz an irgend einer Körperoberfläche oder spontan auf. Sie beginnen plötzlich und dauern einige Sekunden oder noch länger. Das nicht injizierte Hinterbein wird manchmal etwas gestreckt gehalten, das Hüftgelenk desselben fühlt sich steif an. (Steifigkeit im Fußgelenk wird häufig beobachtet, aber eine deutliche Starre im Kniegelenk und eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit des nicht mit lokalem Tetanus erkrankten Beines wurden nie von mir beobachtet). Darauf bemerkt man Kontraktur der Rumpfmuskulatur der geimpften Seite, Pleurosthotonus konkav nach der geimpften Seite. Es ist dies leicht zu bemerken, wenn man das Tier an den Ohren aufhebt. Allmählich werden die Bewegungen der Vorderbeine von spastischen Kontrakturen beeinflußt, die Glieder werden seitlich gestreckt und etwas steif gehalten. Dann wird die Rückenmuskulatur ergriffen. Das Kaninchen liegt mit dem Bauch auf dem Boden, die Hinterbeine nach hinten und die Vorderbeine seitlich ausgestreckt. Dabei werden die spontan oder durch Reiz auftretenden allgemeinen Krämpfe intensiver, länger und häufiger. Wenn die Dosis des injizierten Giftes groß genug war, geht das Kaninchen am 3.—4. Tage des zweiten Stadiums im Krampfanfalle zugrunde.



Kieferstarre und Nackenstarre sind keine notwendigen Symptome bei reinem Tetanus ascendens, aber sie kommen meistens bei langsamem Verlaufe zum Vorschein.

Der lokale Tetanus wird nicht nur bei kleinen Versuchstieren, sondern auch bei großen Tieren, z. B. Pferd (nach Courmont und Doyen) und oft beim Menschen (nach Axhausen, Pochhammer u. a.) beobachtet. Der Frosch bekommt nie einen lokalen Tetanus, sondern es tritt bei ihm zuerst eine gerade Streckstarre beider Vorderbeine auf (nach Rose) oder er wird plötzlich in toto starr, so daß man ihn an den Hinterfüßen in horizontaler Schwebe halten kann (nach Gumprecht).

2. Tetanus descendens.

Tetanus descendens ist diejenige Form, die gewöhnlich bei spontaner Infektion des Menschen und Pferdes (auch des Hundes, nach Ducourneau und Jayles) beobachtet wird. Bei experimentellem Tetanus der großen Tiere, Pferde, Esel u. a. tritt der Tetanus gewöhnlich in dieser Form auf, aber auch bei kleinen Versuchstieren sicher dann, wenn das Gift an bestimmten Körperstellen unter gewissen Bedingungen einverleibt wurde.

Das erste Symptom bei dieser Form des Tetanus ist etwas verschieden, je nach der Tierart, aber es fehlt bei dieser Form als Regel das lokale Auftreten der ersten Symptome. Beim Menschen ist das erste Symptom Kieferstarre, dann folgen Nackenstarre, Starre der Bauchmuskeln, der Rückenmuskulatur, endlich Starre der Beine, allgemeine Muskelkrämpfe usw. (Arme und Füße bleiben fast immer frei). Bei Hunden ist das erste Symptom gleichfalls Kieferstarre, dann folgen Schluckbeschwerden, Ungeschicklichkeit und Starre der Vorderbeine, Nackenstarre, viel später Steifigkeit der hinteren Extremitäten und allgemeine reflektorisch auslösbare Krämpfe (nach Zupnik). Beim Tetanus descendens des Kaninchens ist der Verlauf ungefähr der gleiche wie beim Hund. Bei Katzen beginnt der Tetanus descendens manchmal mit Starre der Beuger der Vorderpfoten (nach Meyer und Ransom). Bei Meerschweinchen treten, wenn Tetanus descendens sich einstellt, Streckung der vorderen Extremitäten und Kieferstarre als die ersten Symptome auf, dann folgen Nackenstarre, Starre der Rumpfmuskeln, erst zum Schluß Kontrakturen im Bereiche der hinteren Extremitäten und reflektorisch auslösbare Krämpfe (nach Zupnik). Beim Pferde bemerkt man als erste Zeichen ein eigentümliches Verhalten der Nickhaut (Behring 1892) (beim Emporheben des Kopfes bedeckt die Nickhaut mehr als die Hälfte des Bulbus beiderseits, während bei nicht tetanischen Pferden die Nickhaut im Augenwinkel auch bei hochgehobenem Kopf



liegen bleibt) und eine durch Muskelkontraktur entstehende, senkrechte Haltung des Schweifs (nach Rose).

Wenn also die ersten Symptome bei dieser Tetanusform je nach der Tierart verschieden sind, so bleibt die Tatsache doch zu Recht bestehen, daß der Tetanus descendens an den Kopfmuskeln beginnt, um sich dann allmählich nach hinten auf die Muskulatur des Rumpfes und der hinteren Extremitäten zu verbreiten. Daher hat man diese Form Tetanus descendens genannt.

3. Die gemischte Form des Tetanus.

Diese Form besteht aus einer Kombination der oben genannten beiden Formen und beginnt oft mit tonischen Kontrakturen der Muskeln der infizierten Extremität, verbreitet sich aber nicht von hier aus langsam aufsteigend nach oben, wie es beim Tetanus ascendens der Fall ist, sondern es treten plötzlich die ersten Krämpfe an den Kopfmuskeln, z. B. Trismus, auf, um sich als Tetanus descendens auf den Rumpf und die Hinterextremitäten zu verbreiten. Der Kürze halber hat Zupnik diese Art des Tetanus „Tetanus descend. melogenus“ genannt. Diese Art wird nicht nur bei Versuchstieren, wenn das Gift unter gewissen Bedingungen eingespritzt wurde (s. Tabelle I), sondern auch gelegentlich beim Menschen beobachtet. Verschiedene Autoren, neuerdings namentlich Zupnik, hatten darauf hingewiesen, daß z. B. bei Verletzungen der Beine zunächst lokaler Tetanus der Muskulatur dieser Extremität beobachtet wird und dann erst Trismus auftritt.

Andererseits kann aber auch in seltenen Fällen der lokale Tetanus in der infizierten Extremität erst nach dem Ausbruch der Symptome des Tetanus descendens auftreten. Wie zu erwarten, können Tetanus ascendens, Tetanus descendens und lokaler Tetanus bei dieser gemischten Form in beliebigen Intensitäten und nach verschiedenen Inkubationen auftreten.

Der Tetanus des Menschen hat, trotzdem er den Symptomenkomplexen nach in drei Formen geteilt werden muß, einen sehr einheitlichen Charakter und sehr typische Initialsymptome, nach deren Auftreten der Verlauf viel charakteristischer und konstanter bezüglich der ergriffenen Muskeln zu sein pflegt, als wir bei den meisten anderen Krankheiten beobachten. Gerade diese Umstände haben ohne Zweifel das besondere Interesse der Forscher nach der Aufklärung von dem Wesen dieser Krankheit immer wieder erweckt und seitdem der Erreger dieser Krankheit von Nicolaier (1884) gefunden und dessen Reinzüchtung Kitasato (1889) gelungen waren, wurde dieses Thema mit den erfolgreichen bakteriologischen Waffen von zahlreichen Forschern angegriffen.

Ich gebe im folgenden eine Übersicht über die wichtigsten Theorien, welche zur Erklärung der Pathogenese des Tetanus, im besonderen über die Frage, wodurch das Gift der Tetanusbazillen tetanisch wirkt, aufgestellt sind.

A. Theorien über die Entstehung des lokalen Tetanus.

I. Das Tetanusgift erzeugt den lokalen Tetanus durch Verankerung und Vergiftung der

1. Quergestreiften Muskelzellen (Zupnik),
2. Endplatten der motorischen Nerven (Brunner),
3. Endorgane der sensiblen Nerven (Autoklatow),
4. Markscheiden der peripheren Teile der gemischten peripherischen Nerven, wodurch die Isolierung von motorischen und sensiblen Nerven aufgehoben wird (Pochhammer).

II. Das Tetanusgift erzeugt den lokalen Tetanus durch die Verankerung und dadurch hervorgerufene Veränderungen an dem peripherischen Neuron (Goldscheider).

III. Das Tetanusgift erzeugt den lokalen Tetanus durch Verankerung und die dadurch hervorgerufenen Veränderungen im Rückenmark; das Gift gelangt zu den Ganglienzellen durch die peripherischen Nerven, und zwar auf dem Wege von

1. Achsenzylinder (Marie et Morax, Meyer und Ransom),
2. Peri- und Endoneurium (Gumprecht, Stintzing).

B. Theorien über die Verbreitungsweise des Tetanusgiftes im Körper und die Entstehung des allgemeinen Tetanus.

I. Das Tetanusgift gelangt direkt von dem Blut ins Zentralnervensystem (Gumprecht, Goldscheider, Zupnik u. a.).

II. Das Tetanusgift gelangt nicht direkt vom Blut ins Zentralnervensystem, sondern ausschließlich indirekt durch die peripherischen Nerven (Meyer und Ransom).

III. Das Tetanusgift, welches durch die peripherischen Nerven in die untere Partie des Rückenmarks gelangt ist oder direkt dort injiziert wurde, wird in demselben aufwärts geleitet, so einen allgemeinen Tetanus erzeugend (Meyer und Ransom).

IV. Das Tetanusgift wird teils direkt, teils durch Vermittlung der Blutbahn an die Markscheiden der äußeren Partien der peripherischen Nerven verankert, wodurch alle Symptome des Tetanus entstehen sollen, nicht aber die allgemeinen Konvulsionen, welche vom Rückenmark direkt ausgehen sollen (Pochhammer).



Um weitere Beiträge zur Beurteilung der Frage liefern zu können, habe ich folgende Versuche angestellt. Es ist für uns ein besonders wichtiges Problem, zu erfahren, wo der Angriffspunkt des Tetanusgiftes liegt, und zu erforschen, in welcher Weise sich das Gift im Körper wirksam verbreitet.

Als Versuchstier habe ich Kaninchen gewählt, weil sie nicht zu hoch empfindlich für das Tetanusgift sind und weil ihre mäßige Größe für die Beobachtungen der Symptome und für die Ausführungen der Experimente vorteilhaft sind. Als tetanuserzeugendes Mittel habe ich Trockengift, dargestellt durch Ausfällung mit Ammoniumsulfat, gebraucht, dessen haltbare Toxizität und leichte genaue Dosierbarkeit für unseren Zweck sehr geeignet sind. Herr Dr. KRUMBEIN, technischer Leiter des Instituts in Bern und Herr Dr. VOISEAU aus dem PASTEUR'schen Institut in Paris waren so gütig, mir die nötige Giftmenge zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihnen hier meinen aufrichtigsten Dank sagen muß. In den Versuchen habe ich das eine feste Gift als T.B. und das Pariser Gift als T.P. bezeichnet. T.P. ist an Toxität ungefähr dreimal stärker als T.B.

Einfluß der Injektionsstelle des Tetanusgiftes auf die Form des Tetanus.

Wenn man eine gewisse Menge des Tetanusgiftes unter die Haut oder in die Muskeln eines Hinterbeins des Kaninchens injiziert, so tritt der Tetanus als Regel in der Form von Tetanus ascendens auf. Dabei sind die Inkubation und die minimale letale Dosis verschieden, je nach der Injektionsstelle, und zwar sind die beiden umso größer je mehr peripherisch das Gift injiziert wurde (s. Tabelle V und S. 32). Diese Tatsache hat mich veranlaßt, den Verlauf des Tetanus bei der Injektion des Giftes in die am peripherischesten gelegenen Körperteile zu untersuchen. Das Gift wurde in die äußersten Spitzen der vorderen und hinteren Extremitäten injiziert und hierbei ergab sich ein interessantes Resultat. Als ich eine relativ große Menge des Tetanusgiftes (ungefähr 4 mal tödliche Dosis, die durch Injektion des Toxins in die Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde) in die Zehenspitzen eines Hinterbeines eingespritzt hatte, bemerkte ich zu meinem Erstaunen, daß der Tetanus nicht in der Form von Tetanus ascendens, sondern in der Form von Tetanus descendens auftrat und daß sogar die lokale Muskelkontraktur überhaupt nicht bis zum Tode des Kaninchens zum Vorschein kam. Ich habe diesen interessanten Versuch mehrfach wiederholt. Bei dem Kaninchen, welches eine etwas geringere Giftdosis als das vorige Kaninchen (ungefähr 3fach



letale Dosis, die durch Injektion des Toxins in die Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde) in die Zehenspitzen eines Hinterbeins erhielt, traten als die ersten Symptome Kieferstarre und Nackenstarre auf, dann folgten ihnen Ohrenstarre und ganz leichte Starre der vorderen Extremitäten, aber keine bemerkbare Muskelstarre in den hinteren Extremitäten und keine allgemeinen Krämpfe. Das Kaninchen konnte wegen der Kieferstarre nicht mehr fressen, magerte ab und ging am 12. Tage nach der Injektion des Giftes, vielleicht mit infolge von Inanition zugrunde. Ein drittes Kaninchen, welches eine noch geringere Toxindosis (ungefähr 2fach letale Dosis, die durch Injektion des Giftes in die Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde) in die Zehenspitzen eines Hinterbeines erhielt, zeigte keine Spur von Tetanussymptomen und blieb dauernd am Leben, während die Kaninchen, welche diese Menge des Giftes in die Unterschenkelmuskulatur erhielten, ausnahmslos an reinem Tetanus ascendens starben. Ich möchte hier nur einige Protokolle angeben und die übrigen in einer Tabelle zusammenstellen.

Als ich diese Versuche zu Ende geführt hatte, ersah ich bei Literaturstudien, daß Zupnik bereits die gleiche Tatsache festgestellt und sie für die Erklärung seiner Theorie mit herangezogen hatte. Ich komme hierauf noch weiter unten zu sprechen.

Kaninchen Nr. 2. Gewicht 2000 g.

1. Tag. 0.015 g. Festes Tetanusgift (T.P., ca. 3fach letale Dosis, die durch Injektion in die Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde) in 0.15 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon je 0.005 ccm in drei Zehenspitzen des rechten Hinterbeins eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. Eine leichte Kieferstarre.
5. Tag. Die Kieferstarre hat zugenommen. Ohrenstarre. Die beiden Vorderbeine sind etwas schwach, leichte Steifigkeiten der beiden Schulter- und Ellbogengelenke. Kein lokaler Tetanus.
6. Tag. do. Nackenstarre.
7. Tag. do. Keine allgemeine Krämpfe. Die Hinterbeine frei von Starre.
8. Tag. do.
9. Tag. do.
10. Tag. do. Sehr stark abgemagert.
11. Tag. do.
12. Tag. Tod gefunden.

Kaninchen Nr. 3. Gewicht 1650 g.

1. Tag. 0.02 g festes Tetanusgift (T.P., ca. 4fach letale Dosis, die durch Injektion in die Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde) in 0.15 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon je 0.05 ccm in jede Zehenspitze des rechten Hinterbeins eingespritzt.



2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Abend. Eine leichte Kieferstarre.
4. Tag. Die Kieferstarre hat zugenommen. Ohrenstarre, eine leichte Nackenstarre. Die beiden Schulter- und Hüftgelenke ein wenig steif. Kein lokaler Tetanus. Eine leichte erhöhte allgemeine Reflexerregbarkeit.
5. Tag. Alle Symptome sind deutlicher als gestern. Die beiden Ellbogengelenke sind etwas steif. Kein lokaler Tetanus. Stark gesteigerte allgemeine Reflexerregbarkeit.
6. Tag. Tod gefunden.

Kaninchen Nr. 4. Gewicht 1800 g.

1. Tag. 0.025 g festes Tetanusgift (T.P., ca. 5fach tödliche Dosis, die durch Injektion in die Unterschenkelmuskulaturen bestimmt wurde) in 0.16 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon je 0.04 ccm in jede Zehenspitze des rechten Hinterbeins eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. Nachmittags bekam das Kaninchen eine ziemlich starke Kieferstarre.
5. Tag. Das Kaninchen ist munter wie gewöhnlich. Die Kieferstarre hat zugenommen, die Ohren sind nach oben gerichtet, es ist eine leichte Nackenstarre vorhanden. Die beiden Schulter- und Hüftgelenke zeigen eine minimale Steifigkeit. Die beiden Ellbogengelenke sind etwas steif. Kein lokaler Tetanus.
6. Tag. Die Kieferstarre, Ohrenstarre und Nackenstarre haben zugenommen. Das rechte Hinterbein ist heute etwas abduziert und das Hüftgelenk desselben ist etwas steifer als das linke. Eine etwas starke dorsale Flexion im rechten Fußgelenk ruft allgemeine Zuckungen hervor (lokale erhöhte Reflexerregbarkeit). Nur leichte allgemein erhöhte Reflexerregbarkeit. Dyspnoïsch.

Tabelle I.

Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Menge des Giftes (T.P.)[1] g	Injektionsstelle des Giftes	Ausbruch des Tetanus descendens	Ausbruch des lokalen Tetanus	Bemerkungen
1.	1400	0.01	Die Zehenspitzen des Hinterbeins	—	—	blieb am Leben
2.	2000	0.015	do.	4. Tag	—	Tod am 12. Tage
3.	1650	0.02	do.	3. „	—	„ „ 6. „
4.	1800	0.025	do.	4. „	6. Tag	„ „ 8. „
5.	1700	0.03	do.	3. „	—	„ „ 4. „
6.	1800	0.05	do.	4. „	—	„ „ 5. „
7.	2000	0.025	Die Zehenspitzen des Vorderbeins	3. „	3. Tag	„ „ 6. „

[1]) Die minimale tödliche Dosis dieses Giftes, welche bei der Injektion in die Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde, beträgt 0.005 g.



7. Tag. Das Kaninchen liegt hilfslos auf einer Seite. Die Zeichen des lokalen Tetanus sind deutlicher als gestern. Stark gesteigerte allgemeine Reflexerregbarkeit. Dyspnoïsch.
8. Tag. Tod gefunden.

Aus diesen Versuchen geht also hervor,

1. daß die Injektion des Tetanusgiftes in die Zehenspitzen eines Hinterbeines beim Kaninchen gewöhnlich keinen Tetanus ascendens, sondern Tetanus descendens erzeugt, während die Injektion desselben in Unterschenkelmuskulatur ausnahmslos einen Tetanus ascendens erzeugt;
2. daß der lokale Tetanus bei der Injektion des Tetanusgiftes in die Zehenspitzen auch in demselben Hinterbein auftreten kann, daß er dabei aber viel später als bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur auftritt und daß die Symptome desselben nicht intensiv sind.

Ich komme nun auf die Untersuchungen von Zupnik, die bereits im Jahre 1900 angestellt waren und von denen ich erst nach Abschluß der hier mitgeteilten Versuche Kenntnis erhielt, zu sprechen. Zupnik hatte durch zahlreiche Versuche festgestellt, daß man experimentell auch bei kleinen Versuchstieren, Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden usw. einen typischen Tetanus descendens resp. eine gemischte Form des Tetanus erzeugen kann, wenn man das Tetanusgift oder die Tetanusbazillen in ganz kleiner Menge in die Umgebung des Sprunggelenkes, am Fußrücken oder in die Schwanzspitze einverleibt. Diese Beobachtung wird von Zupnik mit für seine Behauptung verwertet, daß der Impftetanus bei Tieren und der spontan vorkommende menschliche Tetanus im Prinzip identisch seien und daß nur der Ort der Einverleibung und die damit in Zusammenhang stehende Verankerung des Giftes dafür entscheidend sind, ob Tetanus ascendens oder descendens sich entwickelt. Nachdem nun durch Zupnik, dessen Resultate durch meine Untersuchungen bestätigt sind, festgestellt war, daß die Form des Tetanus, d. h. Tetanus ascendens und Tetanus descendens nicht durch die Tierspezies bestimmt, sondern ganz von der Injektionsstelle des Giftes resp. der Infektionsstelle abhängig sein muß, tritt die Frage auf: Welcher Zusammenhang ist zwischen den Formen des Tetanus und den Injektionsstellen vorhanden? Um durch subkutane Injektion des Giftes reinen Tetanus descendens zu erzeugen, habe ich eine kleine Menge konzentrierter Giftlösung in die Zehenspitzen eines Hinterbeines injiziert. Die Erzeugung von Tetanus descendens in reiner Form war Zupnik dadurch gelungen, daß er eine ganz kleine Menge von Giftlösung resp. Tetanusbazillen in die Umgebung des Sprunggelenks, am



Fußrücken oder Schwanz einspritzte. Zupnik hat deshalb zuerst darauf hingewiesen, daß Tetanus descendens dann entsteht, wenn man das Gift in die muskellosen Körperpartien oder in muskelfreie Gewebe injiziert. Zupnik sagt: „Eine Reihe von Momenten drängt zu der Vermutung, daß die Form des Wundstarrkrampfes, und zwar sowohl bei spontan erkrankten Menschen und Haustieren, wie bei kleineren Versuchstieren davon abhängig ist, ob das infizierende Material, resp. das Toxin mit Muskeln in Berührung kommt oder nicht.“ Derselbe Autor hat auch beobachtet, daß „bei Tieren, die auch um das Sprunggelenk eine gut ausgebildete Muskulatur besitzen, trotz aller Vorsichtsmaßregeln und genau derselben Versuchsbedingungen doch immer, wie es z. B. bei Katzen, bis jetzt wenigstens, stets der Fall war, zuerst lokale Erscheinungen auftraten“. Ich schließe mich in dieser Beziehung ganz und gar seiner Vermutung an.

Was nun die Frage, warum nur das mit Muskelgewebe in Berührung gekommene Gift Tetanus ascendens erzeugen kann und warum das nicht mit Muskelgewebe in Berührung gekommene Gift nur Tetanus descendens erzeugen kann, betrifft, so kann ich Zupnik's Anschauung nicht teilen. Er hat etwas später (1905) eine Hypothese über die Pathogenese des Tetanus auf Grund seiner Experimente veröffentlicht. Nach dieser Hypothese wird der lokale Tetanus nur durch direkte Einwirkung des Tetanusgiftes auf die Muskeln erzeugt. Auf diese Hypothese werde ich im nächsten Abschnitt ausführlicher und kritisch zurückkommen und will hier nur sagen, daß ich seine Hypothese nicht annehmen kann. Auf Grund meiner eigenen Versuche und der von vielen Autoren schon früher unter den mannigfachsten Bedingungen ausgeführten Experimente müssen wir annehmen, daß das Tetanusgift durch die peripherischen Nerven ins Rückenmark fortgeleitet wird und daß der lokale Tetanus durch die Einwirkung des Giftes auf die Zellen des Rückenmarkes, die Vorderhirnganglien, erzeugt wird. Nach Meyer und Ransom geht die Fortleitung des Tetanusgiftes nur in motorischen Nerven sehr schnell, in sensiblen und sympathischen Nerven sehr langsam vor sich, während nach den berücksichtigten Versuchen von Marie et Morax wir allerdings annehmen müssen, daß das Tetanusgift ebenso gut durch die Endigungen der motorischen, sensiblen und sympathischen Nerven resorbiert wird. Ich habe bei meinen eigenen Versuchen beobachtet, daß das intramuskulär injizierte Gift sich sehr schnell durch Lymphspalten in die benachbarten Muskeln verbreitet. Das Gift wird also nicht nur von den Nerven der Muskeln, in welche es direkt injiziert wurde, sondern auch von den zahlreichen Endigungen derjenigen Nerven, welche die benachbarten Muskeln innervieren, resorbiert. Alles Gift, das nicht von den Nervenendigungen aufgenommen wird, gelangt auf dem Wege der Lymphbahnen



ins Blut und wird dann an ganz bestimmte Nervengebiete verankert. Auf diese Lokalisationen des ins Blut gelangten Tetanusgiftes kommen wir später zu sprechen.

Wir werden zu diesen Vorstellungen gezwungen durch die Tetanuserscheinungen, welche nach der Injektion des Tetanusgiftes in die Muskeln einerseits und in die muskelfreien Gewebe andererseits auftreten und ein ganz anderes Bild aufweisen. Wenn das Gift direkt in die Muskulatur, eingespritzt wird, so wird es ganz leicht von den Endapparaten der motorischen Nerven resorbiert und durch dieselben ins Rückenmark fortgeleitet, um zuerst einen lokalen Tetanus und weiter einen Tetanus ascendens zu erzeugen, wenn die Dosis des injizierten Giftes groß genug war. Ob der Tetanus ascendens dabei als reine Form oder als gemischte Form mit Tetanus descendens auftreten wird, ist von der injizierten Menge des Tetanusgiftes abhängig Bei geringer Menge (1—2fache tödliche Dosis) tritt der Tetanus ascendens als reine Form auf, bei großer Dosis tritt die gemischte Form (Tetanus ascendens und descendens) auf. Wird aber das Tetanusgift in die muskelfreien Körperstellen, z. B. Zehenspitzen injiziert, so wird das Gift hauptsächlich auf dem Wege der Lymphbahnen ins Blut aufgenommen und führt zum Tetanus descendens ohne lokale Tetanus-Symptome.

Voraussetzung für die Erzeugung des Tetanus descendens in reiner Form durch die Einverleibung des Giftes in muskelfreie Körperteile, wie sie beim Kaninchen z. B. gewisse Teile der Extremitäten sind, ist aber die Benutzung einer ganz kleinen Menge der konzentrierten Giftlösung. Wird aber eine große Menge der Giftlösung eingespritzt, so diffundiert auch Gift in die gewaltsam eröffneten Lymphspalten bis in die zunächst gelegenen Muskeln. In diesem Falle kann der lokale Tetanus auch mit oder ohne Tetanus descendens auftreten, wie ich das tatsächlich des öfteren gesehen habe. (Tabelle I, Nr. 4 und Nr. 7.)

Um festzustellen, wie weit unsere Anschauung über das Auftreten der verschiedenen Formen des Tetanus auch bei menschlichen Fällen als gültig anzusehen ist, habe ich hier eine Tabelle zusammengestellt, in welcher die Verletzungen bei menschlichen Tetanusfällen, bei welchen das Vorkommen von lokalem Tetanus gelegentlich beobachtet worden ist, angegeben sind. Der lokale Tetanus ist bei Menschen gar nicht so selten. Ich habe 23 Fälle desselben aus der Literatur gesammelt, auf die ich im einzelnen an anderer Stelle noch eingehen werde.

Wenn man diese Tabelle durchsieht, so bemerkt man schon, daß der lokale Tetanus auch bei Menschen, meistens durch die Infektion in den muskulösen Körperpartien verursacht wird und daß er nur in sehr wenigen Fällen durch die Verletzung in den peripherischen, relativ



Tabelle II.

Nr.	Autoren	Verletzungen
1.	Heinecke	Eine Schußverletzung des linken Hinterbackens.
2.	Socin	Ein Schuß in die rechte Wade, Fraktur der Fibula.
3.	„	Eine Granatsplitterverletzung der rechten Ellbogengegend mit Bruch des oberen Teils des Radius.
4.	„	Ein Fleischschuß der rechten Schulter.
5.	Berckhan	Eine äußere Hautverletzung am Olecranon.
6.	Brunner	Eine Fraktur des linken Radius, eine kleine Hautwunde.
7.	Rotter	Eine 4 cm lange Rißwunde in der Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger.
8.	Klemm	Eine Schußverletzung an der rechten Rückenseite.
9.	Halban	Stecken eines Knochensplitters in dem rechten Fuß.
10.	Stintzing	Eine Weichteilverletzung am linken Oberschenkel.
11.	Hedaeus	Eine offene Quetschwunde am rechten Ellbogen.
12.	Küster	Verletzung der rechten Hohlhand durch die Glasscherben eines mit virulenter Tetanusbazillenkultur gefüllten Glaskolbens.
13.	Ullrich	Die linke Hand durch eine Knochenmühle abgerissen.
14.	Axhausen	Eine Fraktur des linken Humerus, Rißwunde der linken Hand.
15.	Clairmont	Eine komplizierte Fraktur des rechten Vorderarmes.
16.	Hofmann	Komplizierte Frakturen beider Vorderarmknochen.
17.	„	Eine Schnittwunde an der linken großen Zehe.
18.	„	Eine kleine Verletzung an dem Daumenballen.
19.	Pochhammer	Eine schwere Maschinenverletzung am rechten Unterschenkel.
20.	Küster	Eine umfangreiche Rißquetschwunde am linken Knie.
21.	Mandry	Ein komplizierter Bruch des linken Oberschenkels.
22.	Bockenheimer	Eine komplizierte Fraktur des linken Vorderarms.
23.	„	Brüche des rechten Ellbogengelenks und der rechten Ulna, komplizierte Fraktur der linken beiden Vorderarmknochen.

an Muskel armen Partien (Nr. 17) verursacht wird. Hier ist noch zu betonen, daß wir sehr zahlreiche Fälle von sogenanntem Kopftetanus in der Literatur finden, bei dem nach der Verletzung im Gesicht lokale Symptome im Gebiet des N. facialis auftritt, was nach unserer Anschauung leicht zu erklären ist. Dagegen gibt es sicher Fälle des menschlichen Tetanus, bei denen die Krankheiten trotz der Verletzungen der muskelhaltigen Partien als reiner Tetanus descendens verlaufen. Goldscheider, Pochhammer u. a. haben betont, daß die lokalen Symptome im Bereich der Gegend der Eingangspforte leicht übersehen werden können, und daher so selten beschrieben sind.

Entnervung der Extremitäten und ihre Einflüsse auf das Auftreten des lokalen Tetanus.

Die Frage, ob das Tetanusgift direkt das Muskelgewebe des geimpften Bezirks angreifen und dasselbe direkt in den Zustand des

Tetanus versetzen kann, läßt sich durch den Versuch beim Kaninchen, dessen Hinterextremität entnervt ist, entscheiden.

Seit langer Zeit wurde diese Frage von zahlreichen Forschern, Courmont und Doyon, Brunner, Gumprecht (1894), Marie et Morax (1897), Tiberti (1905) u. a. wiederholt untersucht. Trotzdem es als gesichert durch die Forschungen dieser Autoren galt, daß die tetanische Starre der regionären Muskeln nie bei entnervten Muskeln auftritt, hat Zupnik (1905) Versuche mit positivem Resultat veröffentlicht. Nach ihm kann lokaler Tetanus auch in der Muskulatur einer entnervten Extremität auftreten, wenn man weder eine zu große, noch eine zu kleine, sondern eine genau bestimmte Giftdosis (ca. 2fach tödliche Dosis) in die entnervte Extremität eingespritzt hat. Zupnik hat Versuchstiere mit tetanischer Starre in entnervten Gebieten einer großen Versammlung von Fachgenossen in Meran demonstriert. Offenbar hat aber Zupnik nicht bei total enervierten Hinterbeinen, sondern an solchen Extremitäten seine Beobachtungen gemacht, bei denen nur N. ischiadicus und einige von N. cruralis und N. obturatorius innervierten, an der Unterschenkelfascie inserierende Muskeln durchschnitten waren. Pochhammer (1908) hat Zupnik's Experiment nachgeprüft. Seine Nachprüfungen mit vollständig, d. h. durch Resektion von den großen Stücken aus den drei großen Nervenstämmen entnervten Extremitäten sind negativ ausgefallen. Nur in wenigen Fällen, in denen die hohe dreifache Nervendurchschneidung ohne Resektion großer Stücke vorgenommen wurde, stellte sich jedesmal bei einem Streckanfall des Tieres eine deutliche Zuckung ein, während das Bein sich in Intervallen ohne Schwierigkeit in Beugestellung bringen ließ. Hier ist also offenbar doch eine Verbindung der Muskeln mit den Zellen des Rückenmarks bestehen geblieben. Merkwürdigerweise legt Pochhammer auf diese positiven Versuchsresultate, die doch nur die Minderzahl darstellen, ein größeres Gewicht, als auf die negativen und will dieselben für seine Theorie verwerten, was ich für unzulässig halte.

Ich habe diese interessanten Versuche nachgeprüft.

Was die Technik der Enervation eines Hinterbeins betrifft, so habe ich zwei Methoden angewandt: die transperitoneale und die inguinale Methode.

1. Die transperitoneale Methode. Diese Methode ist komplizierter als die andere und nicht zu empfehlen. Tiefe Äthernarkose. Laparotomie, Medianschnitt von ca. 8 cm Länge oberhalb der Symphysis ossis pubis. Blase wird vollständig entleert. Wenn man nun den M. psoas längs, ca. $^1/_2$ cm lateral von der Vena iliaca entfernt, stumpf trennt, so findet man da einen dünnen weißen Strang des N. cruralis. Wenn man etwas tiefer in die kleine Beckenhöhle, das Peritoneum von derselben lateralen Wand ablösend, geht, so sieht man einen dünnen Strang des N. obturatorius, welcher vom Foramen obturatorium nach

oben (vorn) parallel der Vena iliaca, von den A. und V. obturatoria begleitet, verläuft. Und ganz tief, in dem Boden der Beckenhöhle, sieht man den großen Strang des N. ischiadicus (auch den ganzen Plexus sacralis), der von einer ziemlich großen Vene begleitet ist. Um die Enervation sicher auszuführen, ist es nötig, daß die drei Nerven möglichst hoch, bevor sie Muskeläste abgeben, durchschnitten oder kleine Stücke davon herausgeschnitten werden. Die Durchschneidungen des N. cruralis und obturatorius verursachen keine unangenehme Blutung, aber bei der Durchschneidung des N. ischiadicus muß man ihn vorsichtig von der begleitenden Vene isolieren, sonst kann die Zerreißung derselben Vene eine starke unstillbare Blutung hervorrufen. Die Wunden von Peritoneum und Bauchwand werden wieder vernäht. Weil die Durchschneidung des N. ischiadicus von vorn manchmal zu schwer war, habe ich ihn oft von hinten dicht nach dem Austritt aus der Beckenhöhle durchschnitten.

2. Die inguinale Methode. Diese Methode wurde von Pochammer ausgeführt und ist für diese Versuche sehr zu empfehlen. Er schreibt, „N. cruralis und obturatorius werden von einem Schnitt parallel dem Lig. poupartii freigelegt, das Leistenband wird durchschnitten und der N. cruralis in den Muskelfasern des Ileo-psoas weit hinauf zu seinem Ursprung verfolgt, gefaßt und herausgedreht. Den N. ischiadicus erhält man nach Abtrennung der muskulösen Bauchwand vom Pecten ossis pubis an der Innenwand des kleinen Beckens, vor seinem Eintritt in den Canalis obturatorius werden A. und V. obturatoria gelegentlich mitgerissen, so ist die Blutung leicht durch eine kurze Tamponade zu stillen. Der Ischiadicus wird bei seinem Austritt aus dem kleinen Becken an der Incisura ischiadica aufgesucht und läßt sich durch Verlängerung des Hautschnittes bis in die Kniekehle meist vollständig exstirpieren. Beide Hautschnitte werden exakt wieder vernäht“. Ich habe manchmal ohne Durchschneidung des Lig. poupartii noch genug N. cruralis und N. obturatorius (um auch Rami muscularis für M. iliacus des N. cruralis vollständig zu durchschneiden, muß man ihn sehr hoch durchschneiden) durchschnitten oder kurze Stücke derselben herausgeschnitten. Den N. ischiadicus habe ich oft von derselben Wunde im Boden des kleinen Beckens durchschnitten oder ein kleines Stück davon herausgenommen.

Pochhammer war bestrebt, eine „vollkommene“ Enervation der Muskeln zu erreichen, indem er „nach hoher Durchschneidung der versorgenden Nerven die beiden Enden jedes der durchschnittenen Nervenstämme mit Kornzange oder Pinzette faßte und nach Art der Neurexerese samt ihren zentralen und peripheren Verzweigungen möglichst vollständig aus dem Gliede herausdrehte“. Nach meinen zahlreichen Versuchen erreicht man aber dasselbe, wie Pochhammer, wenn man die versorgenden Nerven eines Hinterbeines nur in den zentral gelegenen Partien durchschneidet oder wenn kurze Stücke davon herausgeschnitten werden.

Es besteht aber trotzdem ein wesentlicher Unterschied zwischen Tieren, denen große Nervenstücken herausgedreht und reseziert sind, und solchen, denen kurze Stücke davon entfernt wurden, wie ich es getan habe. Ich komme hierauf später zu sprechen. Das Hinterbein eines Kaninchens, dem nur ein kurzes Stück aus den drei Hauptnerven reseziert wurde, ist ganz schlaff und reagiert weder auf Reize an demselben



Bein noch auf dieselben an den anderen Körperteilen, und es stellt sich, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, kein Tetanus in dem enervierten Bein ein.

Kontrolle 1.

Kaninchen Nr. 8. Gewicht 1450 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., 2fach tödliche Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt. Das Hüft- und Fußgelenk steif, das Kniegelenk auch etwas steif.
4. Tag. Die drei Gelenke sind etwas steifer als gestern. Eine erhöhte Reflexerregbarkeit des rechten Hinterbeins. Beginnende allgemeine Krämpfe.
5. Tag. Das Kaninchen liegt hilflos auf dem Boden, streckt seine vier Extremitäten aus und kann sich nicht mehr willkürlich bewegen. Das rechte Hinterbein ist sehr steif und es besteht eine erhöhte Reflexerregbarkeit desselben. Der Rumpf biegt nach rechts konkav. Allgemeine Krämpfe.
6. Tag. Tod gefunden.

Kontrolle 2.

Kaninchen Nr. 9. Gewicht 1520 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanustoxin (T.B., 2fach tödliche Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist mäßig ausgestreckt; das Hüft- und Fußgelenk steif, das Kniegelenk noch schlaff.
4. Tag. Das Kniegelenk des injizierten Beins ist auch etwas steif. Eine erhöhte Reflexerregbarkeit des rechten Hinterbeins. Beginnende allgemeine Krämpfe.
5. Tag. Die Steifigkeit des rechten Hinterbeins hat zugenommen. Allgemeine Krämpfe.
6. Tag. Ebenso.
7. Tag. Tod gefunden.

Versuchstier 1.

Kaninchen Nr. 10. Gewicht 1120 g.

Zwei Tage vorher wurde das rechte Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., ungefähr 2fach tödliche Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0 1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Ebenso.
4. Tag. Ebenso.
5. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist nicht ganz schlaff, sonst keine Tetanussymptome. Das rechte Knie- und Fußgelenk sind ganz schlaff. Keine allgemeinen Krämpfe.
6. Tag. Do.
7. Tag. Do.
10. Tag. Do.
14. Tag. Do.
21. Tag. Do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben. Das rechte Fuß- und Kniegelenk sind schlaff. Das rechte Hüftgelenk ist in Beugestellung und es bietet bei der passiven Streckung einen ganz wenigen Widerstand. Bei der Sektion habe ich bemerkt, daß die feinen Rami musculares für M. ileo-psoas von N. cruralis nicht durchschnitten blieben.

Versuchstier 2.

Kaninchen Nr. 11. Gewicht 1300 g.

Drei Tage vorher wurde das rechte Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert. Das Hinterbein ist ganz schlaff.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanustoxin (T.B., 2fach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. do.
5. Tag. Das rechte Bein ist schlaff. Keine allgemeine Krämpfe.
6. Tag. do.
7. Tag. do.
14. Tag. do.
21. Tag. do. Das Kaninchen blieb am Leben. Das rechte Hinterbein blieb immer schlaff.

Wie diese Protokolle zeigen, habe ich bei diesen Versuchstieren keine Zeichen des lokalen Tetanus in den enervierten Muskeln beobachten können. Auch in späteren Versuchen, bei denen ich die Hinterbeine der Kaninchen enervierte und einfach tödliche Dosis des Giftes in dieselben injizierte, blieben die Tiere sogar dauernd am Leben, und es zeigten sich keine Zeichen von lokalem Tetanus in den enervierten Muskeln. Bei den anderen Kaninchen, welche eine 4fach letale Dosis in das enervierte Hinterbein erhielten, habe ich dasselbe Resultat bekommen, wenn auch die Tiere in 6—7 Tagen an Tetanus descendens zugrunde gegangen sind (s. Tabelle VI). Also können wir nach den Ergebnissen meiner Versuche mit Sicherheit schließen, daß der lokale Tetanus nicht in einem enervierten Hinterbein auftritt und daß ZUPNIK's





Hypothese, es bestehe eine direkte Einwirkung des Tetanusgiftes auf die Muskeln, dadurch als „endgültig widerlegt" angenommen werden muß.

Ehe ich nun zur Erklärung der Differenzen zwischen den Versuchen von POCHHAMMER und mir eingehe, muß ich etwas genauer ZUPNIK's Experimente untersuchen.

Wenn man die Beschreibung von ZUPNIK's Versuchen durchsieht, bemerkt man, daß es ihm nur bei zwei Kaninchen gelungen ist, mittels Durchschneidung der drei Hauptnerven das Hinterbein sicher zu enervieren. Bei diesen zwei Kaninchen, welche ohne nachweisbare Ursache 55 und 66 Stunden nach der Injektion des Giftes zugrunde gegangen sind, hat ZUPNIK keine sichere Kontraktur in den enervierten Muskeln beobachtet. Weil die dreifache Durchschneidung ZUPNIK bei Kaninchen nicht gut gelungen war, versuchte er das Hinterbein des Kaninchens dadurch zu enervieren, daß er den N. ischiadicus und „statt des N. obturatorius und cruralis die von ihnen innervierten, an der Unterschenkelfascie inserierenden Muskeln, Gracilis und Sartorius durchschnitt". Bei den in dieser Weise operierten Kaninchen, welche Tetanusgift in den M. triceps des operierten Hinterbeins erhielten, zeigte sich immer nachher eine gewisse Steifigkeit in den Fußgelenken.

Um die Frage der Entnervung der Hinterextremität des Kaninchens genau zu prüfen, habe ich folgenden Versuch angestellt.

Kaninchen Nr. 12. Gewicht 1200 g.

Einen Tag vorher wurde der linke N. ischiadicus oberhalb der Kniekehle durchschnitten. Nach der Operation war der linke Fuß ganz schlaff und anästhetisch.

1. Tag. 0.015 g festes Tetanusgift (T.B., einfach letale Dosis) in 0.15 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst, teils in die linke Wadenmuskulatur, teils in die vorderen Muskeln des linken Unterschenkels eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Keine Symptome.
4. Tag. Das linke Hinterbein ist *gewissermaßen* nach hinten gestreckt. Das linke Hüftgelenk ist etwas steif, das linke Kniegelenk frei von Steifigkeit. Das Fußgelenk ist nicht steif, aber man kann es nicht dorsal flexieren. Der Rumpf biegt nach links konkav. Keine Zeichen von allgemeinen Krämpfen.
5. Tag. Die Steifigkeit des linken Hüftgelenks hat zugenommen. Das linke Kniegelenk ist etwas steif. Das linke Fußgelenk ist noch schlaff, aber die dorsale Flexion desselben ist bis ca. 90° beschränkt. Keine Muskelstarre im linken Unterschenkel. Beginnende allgemeine Krämpfe.
6. Tag. do.
7. Tag. Tod gefunden.



In diesem Versuche wurde konstatiert, daß das in die enervierte Wadenmuskulatur eingespritzte Gift Kontrakturen der von den nicht durchschnittenen Nerven innervierten Muskeln — Tetanus der Hüftmuskeln usw. — erzeugt, wie GUMPRECHT, ZUPNIK, TIBERTI u. a. schon beobachtet haben. Wir wissen ferner, daß ein normales Fußgelenk sich nicht genügend dorsal flektieren läßt, wenn das Hinterbein im Hüft- und Kniegelenk gestreckt ist, was durch die Beziehungen der Ansatzstellen der Unterschenkelmuskulaturen zu den Gelenken leicht zu erklären ist. Aus diesen zwei Gründen ergibt sich, daß eine scheinbare, von der tetanischen Streckung des betreffenden Beins verursachte Steifigkeit des Fußgelenks bei demjenigen Kaninchen, bei welchem nur N. ischiadicus und M. gracilis und M. sartorius durchschnitten waren, einige Tage nach der Injektion des Tetanusgiftes beobachtet werden kann, ohne daß diese Steifigkeit mit einer direkten Einwirkung des Giftes auf die enervierten Muskeln etwas zu tun hat. Daher gibt die richtige Antwort über diese Frage nur derjenige Versuch, welcher bei dem sicher und vollkommen enervierten Hinterbein ausgeführt wurde. Weil die Entnervung der Hinterextremität bei den Versuchen von ZUPNIK keine vollständige war, können wir nicht die Ergebnisse der ZUPNIKschen Experimente als beweisend betrachten. Wir sind wie POCHHAMMER vielmehr zu der Überzeugung gekommen, daß die Hypothese ZUPNIK's, eine direkte Einwirkung des Tetanusgiftes auf die Muskeln, als „endgültig widerlegt“ anzusehen sein dürfte.

Ich komme nun zu der Besprechung der Beobachtung von POCHHAMMER, daß durch hohe Durchschneidung enervierte Hinterbeine, in welche nachher eine mehrfach tödliche Toxindosis injiziert wurde, entsprechend der fortschreitenden Entwicklung der tetanischen Krampferscheinungen ebenfalls mehr oder weniger in Streckstellung geraten und daß jedesmal bei einem Streckanfall des Tieres eine deutliche Zuckung in dem Beine unter Vermehrung der Streckstellung eintritt, während sich eine permanente Starre der Muskeln wie in einem nicht enervierten Beine nicht feststellen ließ. Er benutzte diese Beobachtung, seine Hypothese zu stützen, und erklärte die Tatsache so: „Die Möglichkeit nämlich, daß auch bei durchschnittenen Nerven noch Reize in den sensiblen Bahnen zentralwärts fortgeleitet werden, ließ daran denken, daß dementsprechend nach Fortfall der Isolierung zwischen sensiblen und motorischen Bahnen infolge der Ablagerung des Tetanustoxins in den Markscheiden der Nervenfasern, so lange die Achsenzylinderfortsätze intakt, d. h. erregbar bleiben, auch Erregungen noch in den motorischen Bahnen der hoch durchschnittenen Nervenstämme entstehen können. Der in einer sensiblen Nervenfaser zentripetal fortgeleitete Reiz mußte mit anderen Worten im Stande sein, in einer unmittelbar — ohne Isolierung — benach-



barten motorischen Fasern eine zentrifugal zum muskulären Endorgane sich fortleitende Erregung auszulösen."

Diese Behauptung von Pochhammer steht nun aber im Gegensatz zu seinen eigenen negativen Versuchen und der Tatsache, daß jedesmal bei einem ausschließlich vom Rückenmark hervorgerufenen Streckanfall die durch Enervation angeblich total vom Rückenmark unabhängig gewordenen Muskeln auch eine Zuckung gezeigt haben. Die Beobachtungen von Pochhammer habe ich in dieser Beziehung bei meinen Versuchen gar nicht bestätigt. Bei meinen zwei Kaninchen, bei denen die Hinterbeine völlig enerviert waren und einen Tag nachher die 4fach tödliche Giftdose in dieselben Beine injiziert wurde (s. Tabelle VI), zeigten die betreffenden Hinterbeine weder Starre noch Zuckungen in den enervierten Muskeln, wenn auch diese Kaninchen am 6. und 7. Tage an typischem Tetanus descendens gestorben sind. Und bei den anderen Kaninchen, deren Nervenstämme der Hinterbeine schon gewisse Giftmengen für die Zerstörung der Isolierung zwischen den sensiblen und motorischen Nervenfasern aufgenommen haben sollen, weil die betreffenden Nervenstämme erst einen Tag nach der Injektion des Tetanusgiftes (2fach tödliche Dosis) hoch durchschnitten wurden, habe ich auch weder Starre noch Zuckungen in den enervierten Muskeln beobachtet.

Auch bei demjenigen Kaninchen, bei dem 2 Tage nach der Injektion des Giftes (2fach letale Dosis), nachdem schon ein deutlicher lokaler Tetanus in demselben Bein aufgetreten war, die drei Nervenstämme desselben hoch durchschnitten wurden, ließen die Starre der Muskeln und die erhöhte Reflexerregbarkeit sofort nach und es traten weder Starre noch Zuckungen in denselben Muskeln auf. Diese negativen Beobachtungen sprechen gewiß deutlich gegen die Hypothese von Pochhammer, der offenbar in allen Fällen, in denen er Zuckungen und Starre in anscheinend völlig durch hohe Durchschneidung enervierten Muskeln beobachtete, doch noch Verbindung der Muskeln mit Nerven unversehrt gelassen hatte.

Die Ergebnisse meiner Versuche in dieser Serie lauten: In völlig enervierten Muskeln treten weder lokale noch reflektorische tetanische Starre noch tetanische oder reflektorische Zuckungen auf. Daß der lokale Tetanus durch direkte Einwirkung des Tetanusgiftes auf Muskeln oder peripherische Nebenstämme erzeugt wird, ist deshalb nicht erwiesen.

Nachweis des Tetanusgiftes in den peripherischen Nerven und dessen Wert für die Theorie der Pathogenese des Tetanus.

Die Entdeckung des Tetanusgiftes hat die Forscher veranlaßt, die Toxizität des Nervengewebes tetanischer Menschen und Tiere zu unter-

suchen. Die Experimente von NOCARD, KIRMISSON, KITASATO u.a. auf Tetanusgift im Nervensystem sind negativ ausgefallen. BRUNNER aber fand den Nervus facialis eines an Kopftetanus gestorbenem Menschen toxisch für Mäuse. Experimentell ist von BRUSCHETTINI konstatiert, daß sich das Tetanusgift nach subkutaner Impfung vor allem in den peripherischen Nerven nachweisen läßt, während er die von Blut befreiten Organe, namentlich die Muskel- und Fettgewebe, frei von Gift gefunden hat. MARIE und MORAX haben über diese Frage ausgedehnte Versuchsreihen angestellt und gefunden, daß bei Meerschweinchen das Tetanusgift nach der Injektion des Giftes in die Beinmuskulatur, außer dem Blut, nur in dem entsprechenden N. ischiadicus, gelegentlich aber, wenn der allgemeine Tetanus aufgetreten war, ebenfalls, obwohl weniger, im N. ischiadicus des anderen Beines sich nachweisen ließ, daß ferner das Tetanusgift beim Affen, Pferd, Hund nach der Generalisation des Tetanus sich ebenfalls in den motorischen, sensiblen und vasomotorischen peripherischen Nerven vorhanden war usw. Die Beobachtungen von BRUCHETTINI wurden auch von MEYER und RANSOM und TIBERTI bestätigt. Diese Tatsache, daß das Gift vor allem in den peripherischen Nerven von tetanisierten Tieren nachzuweisen ist, wurde von den genannten Autoren als ein Beweis für die Fortleitung des Tetanusgiftes in den Nervenbahnen zum Zentralorgan aufgefaßt. Vor kurzem hat POCHHAMMER auch diese Frage einer Nachprüfung unterzogen, deren Ergebnisse ihn aber zu einer anderen Hypothese als sie von MEYER und RANSOM aufgestellt ist, geführt haben. In den Versuchen, bei denen er als Versuchstiere Kaninchen, welche für das Tetanusgift weniger empfindlich als die bisher meist bei solchen Versuchen gebrauchten Meerschweinchen sind, benutzt hat und in verschiedenen Zeiträumen nach der Injektion des Giftes in die Unterschenkel die Toxizität des betreffenden N. ischiadicus (von Kniekehle bis Incisura ischiadia) untersucht hat, hat er folgendes festgestellt:

a) Wenn man bei einem mit tödlicher Toxindosis geimpften Kaninchen alsbald nach Ausbruch eines deutlichen lokalen Tetanus des subcutan oder intramuskulär geimpften Hinterbeins den Stamm des N. ischiadicus von der Kniekehle bis zur Incisura ischiadica herausschneidet und das Nervenstück in toto auf eine Maus subcutan überpflanzt, so bleibt die Maus in den meisten Fällen vollständig gesund, ohne irgendwelche Starrkrampferscheinungen darzubieten.

b) Wenn man den N. ischiadicus der geimpften Seite erst nach Ausbruch des generellen Tetanus oder sogar erst nach Eintritt des Exitus in derselben Weise exstirpiert, ihn in zwei oder drei Teile zerlegt und jede Portion subkutan auf eine Maus über-



pflanzt, so ruft jede dieser Portionen deutliche Starrkrampferscheinungen der geimpften Maus hervor.

c) Wenn man bei dem Fall b) den in derselben Weise herausgenommenen Ischiadicus in zwei oder drei Teile geteilt und subkutan auf Mäuse überpflanzt, so zeigen die 2 oder 3 Mäuse Starrkrampferscheinungen von verschiedenen Graden.

1. Diejenige Maus, welche mit dem untersten, d. h. peripherischen Teile des Ischiadicus geimpft ist, erkrankt bei weitem zuerst an Starrkrampferscheinungen, welche im weiteren Verlauf zum Tode führen.
2. Diejenige Maus dagegen, welche mit dem obersten, zentralwärts gelegenen Abschnitt des Nerven geimpft wurde, erkrankt erst relativ spät unter leichten Erscheinungen, welche gewöhnlich nur zu einer vorübergehenden, lokalen Starre führen: das Tier bleibt am Leben.
3. Diejenige Maus, welche mit der mittleren Portion des Nerven implantiert ist, zeigt die Starrkrampferscheinungen ebenfalls später und langsamer, als die ersten beiden: es dauert mehrere Tage, bis unter Umständen der Exitus bei ihr eintritt.

Auf Grund dieser Befunde hat Pochhammer eine neue Hypothese über die Entstehung des Tetanus aufgestellt, nach welcher das Tetanusgift nicht in den peripherischen Nervenbahnen ins Rückenmark fortgeleitet, sondern im Nervengewebe und zwar in den Markscheiden desselben verankert wird. Die Verschiedenheit der Toxizität der peripherischen und zentralen Nervenabschnitte hat er dadurch erklärt, daß „die peripherischen Abschnitte in engster und unmittelbarster Berührung mit den zirkulierenden Blut- und Lymphflüssigkeiten stehen, während die zentral gelegenen Abschnitte nicht in so enge Berührung mit ihrer Umgebung treten, weil sie von einer besonderen, bindegewebigen Nervenscheide eingehüllt sind, welche das eigentliche Nervengewebe gegen die Umgebung abschließt und nur einzelne Vasa propria für die Ernährung der Nervenstränge enthält.“

Ich habe die Frage ihrer Wichtigkeit wegen, vielfach nach der Versuchstechnik von Pochhammer, studiert. Wie ich schon erwähnt habe, hat Pochhammer den N. ischiadicus herausgenommen und unter die Haut von Mäusen überpflanzt. Ich habe, nachdem ich das herausgeschnittene Nervenstück in ganz feine Stückchen zerschnitten und mit einer gewissen Menge sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung im Mörser gut zerrieben hatte, die Emulsion Mäusen subcutan eingespritzt. Bevor ich aber über die Hauptversuche berichte, habe ich die Frage zu



erörtern, ob die peripherische Nervensubstanz irgend eine giftneutralisierende Wirkung in gleicher Weise wie die Substanz des Zentralnervensystems für Tetanusgift besitzt und, wenn das der Fall ist, ob die giftneutralisierende Kraft der peripherischen Nerven in der peripheren nnd zentralen Portion gleich ist oder nicht.

Nach den Experimenten von Wassermann und Takaki, Knorr, Marie et Morax, Milchner u. a., hat Gehirn und Rückenmark von verschiedenen Tieren in vitro sowie in vivo eine starke tetanusgiftneutralisierende Kraft. Nach den Entdeckern dieser Tatsachen ist eine Emulsion (1 : 10) frisches Meerschweinchenhirn schon in der Menge von 1 ccm imstande, Tetanusgift bis zur zehnfach tödlichen Dosis unschädlich zu machen, wenn es gleichzeitig oder kurz vor dem Gift Tieren einverleibt wird. Ist diese giftneutralisierende Substanz auch in den peripherischen Nerven nachzuweisen, welche anatomisch-histologisch Ausläufer des zentralen Nervensystems bilden? Die von Knorr in dieser Beziehung angestellten Versuche ergaben keine direkt positiven Resultate, ebensowenig diejenigen von Marie et Morax. Letztgenannte Autoren haben in einem Mörser 5 g N. ischiadicus eines Hundes zerrieben und mit einer Lösung der für ein Meerschweinchen fünffach letalen Dosis Tetanusgift gemischt. In derselben Weise behandelten sie auch die Gehirnsubstanz des Hundes. Nach 24stündigem Aufbewahren in dem Eisschrank fügten sie jeder Emulsion 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung hinzu und zentrifugierten sie dann. Der Niederschlag und die Flüssigkeit wurden getrennt einem Meerschweinchen und einer Maus injiziert. Die Resultate waren negativ, wie die folgende Tabelle zeigt.

(Nach Marie et Morax.)

	Injektion von	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	Injektion	
Meerschweinchen	Niederschlag	0	0	—	=	=	=	=	in das Bein	Gehirnsubstanz
—	Flüssigkeit	0	0	0	0	0	†		in die Bauchhöhle	
Maus	—	0	0	0	0	0	0	0	in das Bein	
Meerschweinchen	Niederschlag	0	—	=	≡	†			in das Bein	peripherische Nerven
—	Flüssigkeit	0	0	=	†				in die Bauchhöhle	
Maus	—	0	=	†					in das Bein	

Bei den anderen Versuchen haben diese Autoren auch beobachtet, daß der N. ischiadicus keine stärkere Fähigkeit, Tetanusgift zu fixieren, wie Leber und Milz besitzt. Im Gegensatz zu diesen negativen Ergebnissen hat das Gift in den Untersuchungen, welche von Landsteiner und Botteri über die tetanusgiftneutralisierende Kraft der verschiedenen Substanzen des Nervensystems angestellt wurden, bei Vermischung mit „Lipoiden“ eine deutliche Bindung und Neutralisierung gezeigt. Diese

Beobachtung läßt uns allerdings vermuten, daß die peripherischen Nerven auch eine gewisse giftneutralisierende Kraft besitzen können.

Ich habe diese Frage in folgender Weise untersucht: Man exstirpiert einen oder zwei Nn. ischiadici eines Kaninchens von der Kniekehle bis zur Incisura ischiadica, teilt sie in zwei gleich lange und zwar eine periphere und eine zentrale Portion. Man zerschneidet jede Portion in ganz feine Stückchen und zerreibt sie eine Zeit lang in einem Mörser mit 1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung und einer gewissen Menge des Tetanusgiftes. Darauf injiziert man die Emulsion unter die Haut von Lenden resp. Oberschenkel einer Maus. Als Kontrolle injiziert man die gleiche Menge des Giftes, die in gleicher Menge der physiologischen Kochsalzlösung gelöst und gleiche Zeit lang unter denselben Umständen aufbewahrt ist. Bei einem Versuch habe ich ein Leberstück von gleichem Gewicht im Vergleich zu den Nervenstücken in gleicher Weise probiert. Die Resultate meiner Untersuchungen sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle III.

Nr.	Menge des Giftes (T.B.)	Mischung des Giftes und der Emulsion	Geprobte Gewebe	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag
1.	0.0001 g (1 Nerv)	17 St.	Kontrolle	0	— †							
			periph. Port.	0	=	†						
			zentrale Port.	0	=	≡	†					
2.	0.0005 g (2 Nerven)	1 St.	Kontrolle	0	=	†						
			periph Port.	0	0	—	—	=	†			
			zentrale Port.	0	0	0	—	†				
3.	0.0002 g (1 Nerv)	5 Min.	Kontrolle	0	0	≡ †						
			periph. Port.	0	0	=	=	=	†			
			zentrale Port.	0	0	0	—	=	=	=	≡	†
4.	0.0001 g (2 Nerven) alle Gewebsstücke sind gleich schwer	5 Min.	Kontrolle	0	0	—	≡	†				
			periph. Port.	0	0	—	—	†				
			zentr. Port.	0	0	0	0	—	≡	≡	†	
			Leber	0	0	0	—	—	≡	≡	†	

0 bedeutet keine Symptome; — lokaler Tetanus; = mittelschwerer Tetanus; ≡ schwerer Tetanus; † Tod.

Bei Nr. 1, 2 und 3 wurde der N. ischiadicus von der Kniekehle bis zur Incisura ischiadicus herausgeschnitten und in zwei Stücke von gleicher Länge geteilt. Bei Nr. 4 wurde in dieser Weise herausgeschnittener N. ischiadicus in zwei Stücke vom gleichen Gewicht geteilt.

Diese Tabelle lehrt uns:

1. Daß eine Mischung der Emulsion der peripherischen Nerven die Giftigkeit des Tetanustoxins etwas abschwächen kann. Sie kann den Ausbruch der lokalen Symptome etwas verzögern und die ganze Krankheit etwas milder als beim Kontrolltier verlaufen lassen.



2. Daß diese Wirkung der Emulsion von peripherischen Nerven gegen Tetanusgift etwas mehr bei der zentralen Portion als bei der peripherischen Portion beobachtet wird.
3. Daß diese Wirkung überhaupt sehr schwach ist, so daß eine Mischung der Emulsion von zwei zentralen Portionen noch nicht genügend ist, um eine Maus von einer einfach tödlichen Dosis des Tetanusgiftes zu retten.
4. Daß diese Wirkung der peripherischen Nerven nicht stärker als dieselbe der Leber ist, wie schon MARIE und MORAX bemerkt haben.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen kann man ferner folgern, daß die gewöhnliche Methode zum Nachweisen des Tetanusgiftes in den peripherischen Nerven als eine zuverlässige gelten kann. Meine Versuche, welche ich für Nachprüfung von POCHHAMMER's Versuchen mit den Nerven tetanisierter Tiere angestellt habe, sind folgende:

Verschiedene Zeiträume nach der Injektion von den verschiedenen Dosen des Giftes in die Unterschenkelmuskulatur eines Kaninchens wurden die Nn. ischiadici von der Kniekehle bis zur Incisura ischiadica exstirpiert und in zwei Portionen von gleicher Länge geteilt. Jedes Stück wurde fein zerschnitten und in einem Mörser mit 0.6 bis 1.0 ccm physiologischer Kochsalzlösung 5—15 Minuten lang zerrieben. Dann wurde jede Emulsion unter die Haut einer Maus (Lenden resp. Hinterbein) einverleibt.

1. Kaninchen Nr. 13. Gewicht 1750 g.

1. Tag. 0.02 g festes Tetanusgift (T.B., sicher eine minimale tödliche Dosis) in 2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt. Das Kaninchen wurde getötet und der rechte N. ischiadicus exstirpiert.

1. Maus, 18 g, die peripherische Portion.

Keine Symptome in den folgenden Tagen, die Maus blieb dauernd am Leben.

2. Maus, 17 g, die zentrale Portion.

Keine Symptome in den folgenden Tagen, die Maus blieb dauernd am Leben.

2. Kaninchen Nr. 14. Gewicht 1430 g.

1. Tag. 0.02 g festes Tetanusgift (T.B., sicher eine minimale letale Dosis) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die rechte Wadenmuskulatur injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.



3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt.
4. Tag. do.
5. Tag. Beginnende allgemeine Krämpfe. Das Kaninchen wurde getötet und der N. ischiadicus exstirpiert.

1. Maus, 14 g, die peripherische Portion.

Keine Symptome, die Maus blieb dauernd am Leben.

2. Maus, 16 g, die zentrale Portion.

Keine Symptome, die Maus blieb am Leben.

3. Kaninchen Nr. 15. Gewicht 1300 g.

1. Tag. 0.02 g festes Tetanusgift (T.B., sicher eine minimale letale Dosis) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt.
4. Tag. do.
5. Tag. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt.
6. Tag Allgemeine Krämpfe. Das Kaninchen wurde getötet und der rechte N. ischiadicus exstirpiert.

1. Maus, 16 g, die peripherische Portion.

Keine Symptome, die Maus blieb dauernd am Leben.

2. Maus, 18 g, die zentrale Portion

Keine Symptome, die Maus blieb dauernd am Leben.

4. Kaninchen Nr. 16. Gewicht 1530 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., eine zweifach tödliche Dosis) in 0.03 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0 2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt. Das Kaninchen wurde getötet und der rechte N. ischiadicus herausgeschnitten.

1. Maus, 16 g, die peripherische Portion.

Die Maus zeigte am 4 Tage nach der Injektion eine Streckung ihres rechten Hinterbeins, welche in 12 Tagen wieder geheilt ist.

2. Maus, 13 g, die zentrale Portion.

Keine Symptome, die Maus bieb dauernd am Leben.

5. Kaninchen Nr. 17. Gewicht 1450 g.

1. Tag. 0.05 g festes Tetanusgift (T.B., sicher eine 3fach letale Dosis) in 0.4 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.25 ccm in die linke Wadenmuskulatur und 0.15 ccm in die vorderen Muskeln des linken Unterschenkels injiziert.



2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein stark gestreckt.
4. Tag. do. Beginnende allgemeine Krämpfe.
5. Tag. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt. Pleurosthotonus konkav nach links. Allgemeine Krämpfe.
6. Tag. Morgens tot aufgefunden. Der linke N. ischiadicus herausgenommen.

1. Maus, 17 g, die peripherische Portion.

Die Maus zeigte am 4. Tag nach der Injektion eine Streckung ihres Hinterbeins und ist am 6. Tage am Tetanus gestorben.

2. Maus, 16 g, die zentrale Portion.

Keine Symptome, die Maus blieb dauernd am Leben.

Tabelle IV.

Nr.	Menge des Tetanusgiftes (T.-B.) [1]	N. ischiadic. exstirpiert am	Symptome	In Mäuse injizierte Portionen	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
1.	0.02 g	3. Tage	Lokaler Tetanus	Centr. Port. Periph. Port.	0	0	0	0	0	0	0	0
2.	0.02 g	5. Tage	Lokaler Tetanus u. allgem. Krämpfe	Centr. Port. Periph. Port.	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
3.	0.02 g	6 Tage	Lokaler Tetanus u. allgem. Krämpfe	Centr. Port. Periph Port.	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
4.	0.03 g	3. Tage	Lokaler Tetanus	Centr. Port. Periph. Port.	0 0	0 0	0 0	0 —	0 —	0 =	0 =	0 Am 12. Tage ganz geheilt
5.	0.05 g	6. Tage	Lokaler Tetanus u. allgem. Tetanus	Centr. Port. Periph. Port.	0 0	0 0	0 0	0 —	0 =	0 †	0	0
6.	0.07 g	4. Tage	Lokaler Tetanus u. allgem. Tetanus	Centr. Port. Periph. Port.	0 0	† 0	ohne Tetanussymptome —	 =	 †			

0 bedeutet keine Symptome; — lokaler Tetanus: = mittelschwerer Tetanus; ≡ schwerer Tetanus; † Tod.

[1]) Die minimale letale Dosis dieses Tetanusgiftes, welche durch Injektion in Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde, beträgt 0.015 g.

6 Kaninchen Nr. 18. Gewicht 1650 g.

1. Tag. 0.07 g festes Tetanusgift (T.B., sicher eine 4fach letale Dosis) in 0.5 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.3 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und 0.2 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Sein rechtes Hinterbein ist stark gestreckt.
4. Tag. do. Allgemeine Krämpfe. Das Kaninchen wurde getötet und der rechte N. ischiadicus exstirpiert.

1. Maus, 15 g, die peripherische Portion.

Die Maus zeigte am 3. Tage einen lokalen Tetanus und ist am 5. Tage am Tetanus gestorben.

2. Maus, 15 g, die zentrale Portion.

1. Tag. Keine Symptome.
2. Tag Tod, ohne Tetanussymptome.

Aus diesen Versuchen kann man schließen:

1. daß das Tetanusgift bei Kaninchen weder bei lokalem noch bei fortgeschrittenem Tetanus in den peripheren Nerven nachzuweisen ist, wenn eine geringe Menge desselben (ca. eine minimale tödliche Dosis) injiziert wurde,
2. daß das Tetanusgift bei Kaninchen nicht nur bei fortgeschrittenem, sondern auch bei lokalem Tetanus in den peripherischen Nerven nachzuweisen ist, wenn eine größere Menge desselben (über **2—5**fach letale Dosis) eingespritzt wurde,
3. daß das Tetanusgift bei Kaninchen nur in den peripheren Portionen des N. ischiadicus nachzuweisen ist, wenn die **2—4**fach letale Dosis desselben in die Unterschenkelmuskulatur injiziert wurde.

Also stimmen die Resultate meiner Nachprüfungen im großen und ganzen mit den Versuchsergebnissen Pochhammer's überein. Besonders habe ich mit ihm festgestellt, daß „die peripheren Abschnitte der Nerven sich bei der Überpflanzung auf Mäuse stets toxischer erwiesen als die zentral gelegenen Nervenabschnitte“, obwohl meine Versuche mit kleineren Dosen, als sie Pochhammer anwandte, ausgeführt wurden. Ich schließe aber aus den Versuchen ferner, daß durch das Fehlen von Toxin in den größeren Nervenstämmen auch die rasche Fortleitung desselben nach den Zellen des Rückenmarks erklärt wird. Wenn man, wie Pochhammer, ohne weiteres auf Grund dieser Tatsache jene Hypothese über die Tetanuspathogenese verwerfen will, geht man gewiß zu weit. Die Experimente, welche von Marie und Morax zu diesem Zweck angestellt wurden, zeigen uns, wie schwach die Affinität des Giftes zu den peripheren



Nerven ist. Deshalb wird auch nur wenig Gift in den Enden der peripheren Nerven festgehalten, der größere Teil dagegen nach den Zellen, die größere Affinität dafür haben, fortgeleitet. MARIE und MORAX haben den N. ischiadicus von einem Meerschweinschen, das in die Wadenmuskulatur 10fach letale Dosis erhalten hat, exstirpiert, und ihn eine Stunde lang in 1 ccm der sterilisierten physiologischen Kochsalzlösung getaucht, dann die Flüssigkeit und den Nerven einzeln in eine Maus injiziert. Die gleichen Experimente wurden mit den 6- und 24stündigen Mazerationen wiederholt.

(Nach MARIE und MORAX.)

Dauer der Mazeration	Injektion auf die Maus	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1 Stunde	< Flüssigkeit	—	—	=	=	=
	Nerven	0	—	—	=	=
6 Stunden	< Flüssigkeit	—	≡	†		
	Nerven	0	0	0	0	0
24 Stunden	< Flüssigkeit	—	=	=	=	≡
	Nerven	0	0	0	0	0

Nach einer Stunde geht das Gift meistenteils in die physiologische Kochsalzlösung über und nach sechs Stunden enthält der Nerv kein Gift mehr. Diese Versuche wurden von TIBERTI nachgeprüft und es ist ihm gelungen, das von peripherischen Nerven fixierte Tetanusgift mit Leichtigkeit von ihnen zu trennen.

Wie die Ergebnisse der Versuche zeigen, ist die physiologische Affinität der peripherischen Nerven für das Tetanusgift so schwach, daß man vermuten kann, daß das Gift ganz frei durch die Nerven durchgeleitet werden kann, ohne in Nervensubstanz verankert zu bleiben. Schon aus dieser Tatsache folgert, daß es zu weit geht, durch die von POCHHAMMER entdeckte Tatsache ohne weiteres die Hypothese der Fortleitung des Tetanusgiftes in den peripherischen Nerven zu verwerfen.

Verschiedenheit der minimalen tödlichen Dosis des Tetanusgiftes je nach der Injektionsstelle und der Applikationsweise.

Bei der Bestimmung der minimalen letalen Dosis des Tetanusgiftes habe ich in Übereinstimmung mit früheren Forschern beobachtet, daß dieselbe je nach der Injektionsstelle und der Applikationsweise recht erhebliche Unterschiede aufweist.

A. Verschiedenheit der minimalen letalen Dosis des Tetanusgiftes je nach der Injektionsstelle.

Ich habe dieselbe bei den Injektionen in Oberschenkel, Unterschenkel und Zehenspitzen bestimmt.

1. Die minimale letale Dosis, welche bei der Injektion im Oberschenkel (intramuskulär) bestimmt wurde.

1. Kaninchen Nr. 19. Gewicht 1250 g.

1. Tag. 0.015 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die linke Oberschenkelmuskulatur injiziert.
2. Tag. Das linke Bein ist gestreckt. Das linke Hüftgelenk und das linke Fußgelenk sind etwas steif. Das linke Kniegelenk ist frei.
3. Tag. do. Das linke Kniegelenk ist etwas steif.
4. Tag. Die Steifigkeiten haben zugenommen.
5. Tag. do.
6. Tag. do. Durch Reiz oder spontan auftretende allgemeine Krämpfe.
7. Tag. Tod gefunden.

2. Kaninchen Nr. 20. Gewicht 1200 g.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die linke Oberschenkelmuskulatur injiziert.
2. Tag. Das linke Hinterbein ist wenig gestreckt. Das linke Hüftgelenk und das linke Fußgelenk sind steif.
3. Tag. Die Symptome deutlicher.
4. Tag. Die Steifigkeit der drei Gelenke hat zugenommen. Lokale erhöhte Reflexerregbarkeit.
6. Tag. do. Durch Reiz oder spontan auftretende Krämpfe.
7. Tag. do. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt.
8. Tag. Die vier Extremitäten sind gestreckt.
9. Tag. do.
10. Tag. Tod gefunden.

3. Kaninchen Nr. 21. Gewicht 1500 g.

1. Tag. 0.005 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die linke Oberschenkelmuskulatur injiziert.
2. Tag. Das linke Hinterbein ist ein wenig gestreckt. Das linke Hüftgelenk ist etwas steif. Sonst normal.
6. Tag. Das linke Knie- und Fußgelenk sind etwas steif. Die anderen Extremitäten sind normal.
10. Tag. Die Steifigkeit der drei Gelenke ist sehr deutlich geworden. Sonst normal.
14. Tag. Keine allgemeinen Krämpfe. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

2. Die minimale letale Dosis, welche bei der Injektion im Unterschenkel (intramuskulär) bestimmt wurde.

1. Kaninchen Nr. 22. Gewicht 1430 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.



2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt. Das rechte Hüftgelenk und das rechte Fußgelenk sind steif. Das rechte Kniegelenk ist noch frei.
4. Tag. do. Das rechte Kniegelenk ist etwas steif. Lokale erhöhte Reflexerregbarkeit.
5. Tag. Das Kaninchen liegt hilflos auf dem Boden. Seine vier Extremitäten sind gestreckt. Das linke Hinterbein ist auch etwas steif. Durch Reiz oder spontan auftretende allgemeine Krämpfe. Pleurosthotonus konkav nach rechts.
6. Tag. Tod gefunden.

2. Kaninchen Nr. 23. Gewicht 1320 g.

1. Tag. 0 015 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die rechte Wadenmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist in mäßigem Grad gestreckt. Das rechte Hüftgelenk ist etwas steif. Sonst normal.
4. Tag. Ebenso.
5. Tag. Das rechte Hüft- und Fußgelenk ist deutlich steif, das rechte Kniegelenk wenig steif. Lokale erhöhte Reflexerregbarkeit.
6. Tag. Ebenso. Pleurosthotonus konkav nach rechts.
7. Tag. Ebenso. Durch Reiz oder spontan auftretende allgemeine Krämpfe.
8. Tag. Tod gefunden.

3. Kaninchen Nr. 24. Gewicht 1180 g.

1. Tag. 0 01 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die rechte Wadenmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist wenig gestreckt. Das rechte Hüftgelenk ist nur wenig steif.
7. Tag Ebenso. Das rechte Hüftgelenk ist deutlich steif. Wenig gesteigerte lokale Reflexerregbarkeit. Keine allgemeinen Krämpfe. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

3. Die minimale letale Dosis, welche bei der Injektion in Zehenspitzen (subcutan) bestimmt wurde.

1. Kaninchen Nr. 25. Gewicht 2000 g.

1. Tag. 0.015 g festes Tetanusgift (T.P.) ist in 0.15 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon je 0.05 ccm in die 1., 2. und 3. Zehenspitze injiziert.

Das Kaninchen ist am 12. Tage nach der Injektion des Giftes am leicht verlaufenen Tetanus descendens gestorben. (S. Tabelle I).

2. Kaninchen Nr. 26. Gewicht 1400 g.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) in 0.1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und je 0.025 ccm in die 1., 2., 3. und 4. Zehenspitze eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.



3. Tag. do.
7. Tag. do. Kein lokaler Tetanus.
14. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

3. Kaninchen Nr. 27. Gewicht 1350 g.

1. Tag. 0.005 g festes Tetanusgift (T.P.) in 0.1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon je 0.025 ccm in die 1., 2., 3. und 4. Zehenspitze injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
7. Tag. do.
14. Tag. Das Kaninchen blieb dauernd ohne Tetanus am Leben.

Tabelle V.

Injektionsstelle	Art des Giftes	Menge des Giftes	Gewicht des Kaninchens	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11. Tag	12. Tag
Oberschenkel (intramuskulär)	T.B.	0.005 g	1500 g	0	—	—	—	—	—	—	—	blieb am Leben			
	„	0.010 g	1400 g	0	—	—	=	=	=	≡	≡	≡	†		
	„	0.015 g	1250 g	0	—	—	=	=	≡	†					
Unterschenkel (intramuskulär)	T.B.	0.005 g	1180 g	0	0	—	—	—	—	blieb dauernd am Leben					
	„	0.010 g	1180 g	0	0	—	—	—	—	„		„		„	„
	„	0.015 g	1320 g	0	0	—	—	=	≡	≡	†				
	„	0.030 g	1430 g	0	0	—	—	=	≡	†					
Zehenspitzen (subkutan)	T.P.[1])	0 005 g	1350 g	0	0	0	0	0	0	0	blieb dauernd am Leb.				
	„	0.010 g	1400 g	0	0	0	0	0	0	0	„		„	„	„
	„	0.015 g	2000 g	0	0	0	X	X	X	#	#	#	#	#	†

0 bedeutet keine Symptome; — lokaler Tetanus; = mittelschwerer Tetanus ascendens; ≡ schwerer Tetanus ascendens; X leichter Tetanus descendens; # mittelschwerer Tetanus descendens; † Tod.

Meine Untersuchungen zeigen also, daß die minimale letale Dosis bei der Injektion in die Oberschenkelmuskulatur kleiner als bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur ist, und daß dieselbe bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur wieder kleiner als bei der Injektion in die Zehenspitzen ist. Um die Unterschiede in der Dosis letalis minima bei diesen drei Injektionsstellen klar zu machen, habe ich hier die folgende Tabelle eingeschaltet.

Injektionsstelle	Verhältnisse der minimalen letalen Dosen
Zehenspitzen (subkutan)	100
Unterschenkel (intramuskulär)	33
Oberschenkel (intramuskulär)	22

[1]) Die minimale letale Dosis dieses Giftes bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur beträgt 0.005 g.

In den Versuchen, welche bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden usw. ausgeführt wurden, hat ZUPNIK auch bemerkt, daß bei subkutaner Injektion am Sprunggelenk und am Schwanz ungefähr das doppelte von derjenigen Dosis ganz schadlos vertragen wird, welche subkutan am Oberschenkel injiziert einen ausnahmslos tödlichen Tetanus herbeiführt.

Aus den Ergebnissen meiner Untersuchungen kann man wohl schließen, daß die minimale letale Dosis des Tetanusgiftes um so kleiner ist, je näher die Einspritzungsstelle dem Zentralnervensystem liegt. Diese Tatsache spricht gewiß für die Hypothese der Fortleitung des Toxins in peripherischen Nervenbahnen nach dem Rückenmark.

B. Verschiedenheit der minimalen letalen Dosis des Tetanusgiftes infolge der verschiedenen Applikationsweisen.

Ich habe in dieser Versuchsreihe studiert, welcher Unterschied zwischen den minimalen tödlichen Dosen bei den verschiedenen Applikationsweisen, d. h. bei subcutaner, intramuskulärer, intraneuraler und intravenöser Injektion vorhanden ist. Zu diesem Zweck habe ich natürlich die minimale tödliche Dosis bei den Injektionen in derselben Region bestimmt, weil sie je nach der Injektionsstelle verschieden groß ist, wie ich an A. geschildert habe.

1. Unterschied der minimalen tödlichen Dosis bei subcutaner und intramuskulärer Injektion (Unterschenkel).

a) Die minimale letale Dosis des Tetanusgiftes (T.B.) bei der Injektion in die Unterschenkelmuskulatur.

Dieselbe beträgt 0.015 g (s. Tabelle V).

b) Die minimale letale Dosis, welche bei der subcutanen Injektion (Unterschenkel) bestimmt wurde.

1. Kaninchen Nr. 28. Gewicht 1280 g.

1. Tag. 0.0175 g trockenes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiolog. Kochsalzlösung gelöst und unter die Haut des linken Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist leicht gestreckt.
4. Tag. do. Wenige Steifigkeit des linken Hüftgelenks.
5. Tag. Eine leichte Skoliose, konkav nach links.
6. Tag. do. Leichte allgemeine Krämpfe.
8. Tag. do.
13. Tag. Allgemeine Krämpfe sind vorüber. Das Kaninchen ist stark abgemagert und am 21. Tage nach der Injektion gestorben.



2 Kaninchen Nr. 29. Gewicht 1350 g.

1 Tag. 0.025 g festes Tetanusgift (TB) in 0.25 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und unter die Haut des rechten Unterschenkels eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. do.
5. Tag. Das rechte Hinterbein ist etwas steif.
6. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

Wenn auch ich noch andere solche Versuche wiederholte, habe ich nicht die minimale letale Dosis bei der subcutanen Injektion (Unterschenkel) bestimmt. Aber, wie die Protokolle zeigen, können wir bestimmt sagen, daß sie sicher etwas größer als dieselbe bei der intramuskulären Injektion (Unterschenkel) ist.

2. Die minimale letale Dosis des Tetanusgiftes bei intravenöser Injektion.

1. Kaninchen Nr. 30. Gewicht 1650 g.

1. Tag. 0.005 g festes Tetanusgift (T.P., eine minimale tödliche Dosis bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur) in 0.7 ccm sterilisierter physiolog. Kochsalzlösung gelöst und in die Vena marginalis eines Ohres injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
7. Tag. do.
14. Tag. do.
21. Tag. do. Das Kaninchen blieb am Leben.

2. Kaninchen Nr. 31. Gewicht 2000 g.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P., eine zweifach tödliche Dosis bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur) in 0.7 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die Vena marginalis eines Ohres injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. Starker Trismus, Nackenstarre. Starre Ohren. Alle großen Gelenke der Extremitäten sind steif. Keine allgemeine Reflexsteigerung.
5. Tag. do Allgemeine Reflexsteigerung. Nachmittags Tod.

3. Kaninchen Nr. 32. Gewicht 1250 g.

1. Tag. 0.015 g festes Tetanusgift (T.B., eine minimale letale Dosis bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die Vena marginalis einer Vene injiziert.
2. Tag. Keine Symptome. Das Kaninchen ist ohne bemerkbare Tetanussymptome am 12. Tage nach der Injektion gestorben. (An den letzten Tagen wurde auf Kieferstarre untersucht.)

4. Kaninchen Nr. 33. Gewicht 1400 g.

Ganz wie voriges Kaninchen behandelt. Das Kaninchen ist am 15. Tage nach der Injektion ohne bemerkbare Symptome gestorben. (An den letzteren Tagen wurde es auf Kieferstarre nicht untersucht.)

Die letzteren zwei Kaninchen vielleicht am sogenannten Tetanus sine tetanu (Dönitz) gestorben.

Nach meinen Untersuchungen ist die minimale letale Dosis bei der intravenösen Injektion vielleicht etwas größer als diejenige bei der Injektion in Unterschenkelmuskulatur, und sicher viel größer als dieselbe bei der Injektion in Oberschenkelmuskulatur.

3. Unterschied der minimalen tödlichen Dosis des Tetanusgiftes bei der intramuskulären und intraneuralen Injektion (Oberschenkel).

a) Die minimale tödliche Dosis des Tetanusgiftes bei der intramuskulären Injektion (Oberschenkel).

Dieselbe beträgt 0.01 g (T.B., s. Tabelle V.)

b) Die minimale tödliche Dosis des Tetanusgiftes bei der intraneuralen Injektion (N. ischiadicus).

Dieselbe beträgt 0.004 g (T.B.).

Was die **Technik** der Injektion in den N. ischiadicus betrifft, so habe habe ich sie in folgender Weise ausgeführt:

Tiefe Äthernarkose. Das Kaninchen wird auf dem Bauch liegend auf das Operationsbrett gespannt. Hautschnitt von 5–8 cm Länge in der Mitte der hinteren Fläche des Oberschenkels. Stumpfes Trennen des M. biceps von M. semitendinosus und M. semimembranosus oberhalb der Kniekehle, wo man leicht zwei weiße Nervenstränge (N. tibialis und peroneus) finden kann. Man präpariert die Nervenstränge etwas nach oben. Man sticht eine feine, stumpfwinklig gebogene Nadel ganz schief in die Nervensubstanz ein und injiziert ganz langsam, eine bestimmte gewisse Menge der Giftlösung. Wenn die Injektion sicher in Nervensubstanz gemacht wird, so fühlt man einen gewissen Widerstand bei der Injektion. Die Wunde wird wieder exakt vernäht. In die unteren Partien des N. ischiadicus kann man 0.15 ccm, in die obere Partie (neben dem Tuber ischii) 0.5 ccm einspritzen. Die Stichöffnung habe ich nicht mit Collodium u. ä. verschlossen, wie einige Autoren geraten haben. Nach dem Abnehmen der Nadel blieb der injizierte Nervenstrang angeschwollen, aber es könnte natürlich ein kleiner Bruchteil der eingespritzten Flüssigkeit wieder aus der Stichöffnung herausfließen, der für meine Untersuchung von keiner Bedeutung ist.

Um bei intraneuraler Injektion exakte Resultate zu bekommen, muß man die Technik üben. Tiberti schrieb mit Recht: „Ich versuchte stets, die Injektion in das Parenchym des Nerven zu machen; indem ich eine ganz feine und etwas gekrümmte Nadel benützte. Damit die



Injektion gut gelingt, muß man eine sehr geringe Menge Toxin injizieren und die Flüssigkeit ganz langsam weiter drängen, indem man die starke Ausdehnung der Lymphgefäße soviel als möglich vermeidet. Wenn die Injektion gut gelingt, so bemerkt man während ihrer Ausführung, daß die Flüssigkeit auf einen besonderen Widerstand stößt; macht man dagegen die Injektion einfach unter der Nervenscheide, so stößt die Flüssigkeit auf keinen Widerstand, die Nervenscheide dehnt sich beträchtlich aus, und wenn man mit der Injektion fortfährt, so kann sie zerreißen, so daß die Flüssigkeit sich in die benachbarten Gewebe ergießt." Meyer und Ransom machten auch hierauf aufmerksam: „Übrigens hängt der Erfolg von mancherlei Umständen ab: injiziert man in einen sehr dünnen Nerv, etwa den N. peroneus des Kaninchens, so erfolgt leicht ein Extravasat, die Masse bleibt in der Nervenscheide stecken, es kommt zu Leucocytenansammlung, und man erhält keine stärkere, sondern eine viel schwächere Wirkung."

1. Kaninchen Nr. 34. Gewicht 1620 g.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in den linken N. tibialis und N. peroneus injiziert. Gleich nach der Operation zeigte das Kaninchen nichts Abnormes.
2. Tag. Morgen. Das linke Hinterbein ist gestreckt. Das linke Hüftgelenk ist steif.
3. Tag. Das linke Fuß- und Kniegelenk ist steif. Durch Reiz oder spontan auftretende allgemeine Krämpfe.
4. Tag. do. Pleurosthotonus, konkav nach links. Das rechte Hinterbein ist auch gestreckt, aber noch keine Rigidität.
5. Tag. Tod gefunden.

2. Kaninchen Nr. 35. Gewicht 1550 g.

1. Tag. 0.004 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.1 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in den linken N. ischiadicus und N. peroneus eingespritzt. Nach der Operation ganz normal.
2. Tag. Das linke Hinterbein ist gestreckt. Keine deutliche Rigidität.
3. Tag. do.
4. Tag. Die Rigidität des linken Hüftgelenks hat zugenommen.
5. Tag. do. Das linke Fuß- und Kniegelenk ist auch steif. Opisthotonus, Pleurosthotonus konkav nach links. Das rechte Hinterbein ist gestreckt, aber noch keine Rigidität desselben.
6. Tag. Durch Reiz oder spontan auftretende allgemeine Krämpfe. Das rechte Hinterbein ist etwas rigid.
7. Tag. Tod gefunden.

3. Kaninchen Nr. 36. Gewicht 1400 g.

1. Tag. 0.001 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.05 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in den rechten N. ischiadicus injiziert. (Widerstand bei der Injektion war etwas schwach.)



2. Tag. Das rechte Hinterbein ist nicht deutlich gestreckt. Das rechte Hüftgelenk ist steif, die anderen Gelenke normal.
3. Tag. do.
4. Tag. do. Das rechte Knie- und Fußgelenk sind auch steif.
5. Tag. do.
10. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

Obgleich ich die minimale letale Dosis bei der intraneuralen Injektion nicht genau bis auf Milligramme bestimmt habe, kann ich doch mit Sicherheit sagen, daß die minimale tödliche Dosis bei der intraneuralen Injektion viel kleiner als bei der Injektion des Toxins in Muskelgewebe oder unter die Haut ist. Diese Tatsache, welche für die Aufklärung der Tetanuspathogenese große Bedeutung hat, wurde schon von verschiedenen Autoren beobachtet. TIZZONI und CATTANI (1890) haben nur gesehen, daß die intraneurale Injektion (N. ischiadicus) einer ganz minimalen Menge der bazillenfreien Bouillonkultur bei einem Kaninchen einen schweren Tetanus erzeugen kann. MARIE (1897) hat konstatiert, daß die Inokulation in den N. ischiadicus derjenigen Dosis des Tetanusgiftes, welche nicht genügend ist, um ein Kaninchen von dem Blutwege zu töten, bei dem Kaninchen einen heftigen Tetanus erzeugt. Diese Frage wurde auch von MEYER und RANSOM (1903) genauer untersucht. Nach ihren exakten, an verschiedenen Tieren ausgeführten Bestimmungen ist die minimale letale Dosis bei der intraneuralen Injektion viel geringer als dieselbe bei der subcutanen Injektion; die erstere ist beim Hunde ungefähr 5 mal, beim Kaninchen zirka 2 mal geringer als die letztere. Auch fanden sie ähnliches bei Katzen und Meerschweinchen. Diese Beobachtungen wurden von TIBERTI (1905) und POCHHAMMER (1908) bestätigt.

Was läßt sich aus diesen sichergestellten Tatsachen nun für die Pathogenese des Tetanus schließen? Es spricht zunächst keine Tatsache für die Annahme, daß eine geringere intraneural eingespritzte Menge des Giftes leichter und rascher als das intramuskulär oder subkutan eingespritzte Toxin vom Blut und den Lymphbahnen resorbiert und so auf dem Wege des Blutes einen heftigen Tetanus ascendens erzeugen kann, und ebensowenig, daß die Steifigkeiten der anderen Extremitäten, Scoliose usw., welche selbst bei der intraneuralen Injektion der so viel kleineren Menge des Giftes beobachtet wurden, durch direkte Einwirkung des Giftes auf die Muskeln (ZUPNIK) oder nur auf die peripheren Partien der peripherischen Nerven (POCHHAMMER) erzeugt wurden. Denn dieselbe oder viel größere Menge des Giftes erzeugt bei der intravenösen Injektion keine solchen Symptome. Diese Tatsache ist nur so zu erklären, daß man den folgenden Satz annimmt: Das Tetanusgift wird in den peripherischen Nervenbahnen ins Rückenmark und

noch in demselben weiter aufwärts fortgeleitet, um einen Tetanus ascendens zu erzeugen, und der wirksame Angriffspunkt des Tetanusgiftes sind die Zellen des zentralen Nervensystems.

Was nun die Frage, ob das in das Rückenmark gelangende Tetanusgift sich in demselben nach allen Richtungen verbreiten kann, betrifft, so wurde dies von einigen Tetanuskennern bejaht auf Grund früherer Versuche. Marie und Morax haben nach der Injektion des Giftes in die Lendenschwellung des Rückenmarks dasselbe wieder im Lumbal- und Dorsalmark nachgewiesen. Auch haben Meyer und Ransom sowie Gumprecht festgestellt, daß der Tetanus der oberen Körperteile bei denjenigen Kaninchen ausbleibt, welche das Tetanusgift in die Nn. ischiadici erhielten und denen nachher das Dorsalmark durchschnitten wurde.

Wenn das in den N. ischiadicus eingespritzte Tetanusgift in großer Menge in das Rückenmark gelangt, so kommt der lokale Tetanus des betreffenden Hinterbeins zum Vorschein, und wenn dasselbe Gift sich im Rückenmark in den verschiedenen Richtungen verbreitet, so treten je nach dem vom Toxin angegriffenen Rückenmarkssegment die Rigidität des anderen Hinterbeins, Scoliose, Steifigkeiten der Vorderbeine, allgemeine Krämpfe und schließlich die Symptome von Tetanus ascendens auf.

Ich habe bis jetzt nur von „intraneuralen“ Injektionen gesprochen, muß aber jetzt noch ergänzen, daß die gesteigerte Toxizität des intraneural injizierten Toxins nur bei Injektionen in die motorischen Nerven zu beobachten ist. Es ist hierbei bemerkenswert, daß das Verhalten des Tetanusgiftes nach Injektion in die rein sensiblen oder vasomotorischen Nerven sehr verschieden von demjenigen in den motorischen ist. Meyer und Ransom haben in einen rein sensiblen Nerv, den N. infraorbitalis, eine gewisse Menge Tetanusgift eingespritzt und erst nach 11 oder 14 Tagen ein erstes Tetanussymptom gesehen. Auf Grund dieses Ergebnisses meinten sie, daß das Tetanusgift in einem sensiblen Nerv zwar zentralwärts befördert werden kann, indes anscheinend erheblich langsamer, als in den motorischen Nerven. Da sie nur wenige Symptome von der Seite des herzhemmenden Vaguszentrums nach der Injektion in einen Vagus gesehen haben, und da sie an den in anderer Weise vergifteten Tieren Pulsverlangsamung nie beobachtet haben, so wenig wie sie auch beim tetanuskranken Menschen aufzutreten pflegt, so sie schließen, das „das Tetanusgift von der Vagusperipherie nicht oder nur sehr schwer aufgenommen wird“ und „ein Transport zu den vasomotorischen Zentren im Rückenmark und der Oblongata sich nicht wohl annehmen ließ, wenigstens soweit man aus den Wirkungen schließen darf.“



Verschiedenheit der Inkubationszeit (Tetanus ascendens) je nach der Injektionsstelle.

Wie in den Protollen gezeigt wurde, kommt bei der Injektion des Tetanusgiftes (T.B.) in die Oberschenkelmuskulatur die erste lokale Tetanuserscheinung schon am 2. Tage nach der Einspritzung zum Vorschein, während dieselbe bei der Injektion in die Unterschenkelmuskulatur erst am 3. Tage auftritt, wenn auch die injizierte Toxinmenge das 3fache der letalen Dosis betrug. Bei der Injektion in die Zehenspitzen ist lokaler Tetanus, wie erwähnt, erst am 6. Tage oder sogar nie aufgetreten. Aus dieser Beobachtung läßt sich folgern, daß die Inkubation des Tetanus ascendens je nach der Injektionsstelle des Giftes verschieden ist; und zwar ist sie desto länger, je mehr peripher das Gift eingespritzt wird. Natürlich muß hierbei auch berücksichtigt werden, ob in der Nähe der Injektionsstelle Muskelgewebe, d. h. Endapparate der motorischen Nerven sich befinden oder nicht, wie ich schon an anderer Stelle eingehend geschildert habe.

Die Differenzen in der Inkubationszeit sprechen ferner unzweideutig für die Annahme der Fortleitung des Tetanusgiftes durch die peripherischen Nerven, weil diese Verschiedenheit der Inkubation des lokalen Tetanus gerade der Länge der peripherischen Nerven bis zu den Rückenmarkszentren entspricht. Bei dieser Gelegenheit möchte ich kurz auf die in der Literatur mitgeteilten Tatsachen eingehen, welche für diese Frage von Bedeutung sind. Daß die direkte Injektion einer kleinen Menge des Toxins in das Rückenmark auch einen typischen lokalen Tetanus (Muskelstarre, lokale erhöhte Reflexerregbarkeit) erzeugen kann, wurde von Gumprecht, Meyer und Ransom und Tiberti festgestellt. Was die zweite wichtige Frage, ob man durch direkte Injektion des Tetanusgiftes in das Rückenmark oder in das Gehirn die Inkubationszeit des Tetanus abkürzen kann, betrifft, so wurde von Meyer und Ransom beobachtet, daß eine intramedulläre Injektion des Tetanusgiftes bei Katzen die Inkubationszeit bis auf 3 oder 5 Stunden abkürzen kann, während dieselbe bei der Injektion unter die Haut oder in die Vene nicht unter 28 bis 30 Stunden war. Gumprecht's und Tiberti's Versuche stimmten auch in dieser Beziehung mit den Beobachtungen von Meyer und Ransom überein, während Zupnik durch die gleiche Prozedur keine wesentliche Abkürzung der Inkubationszeit (kürzeste Frist 14 Stunden bei Katzen) erzielt hat. Bei dem „cerebralen Tetanus" haben Roux und Borrel die ersten Symptome 8 bis 12 Stunden nach der direkten Injektion in die Hirnmasse gesehen. Der „cerebrale Tetanus" unterscheidet sich auch klinisch von dem auf andere Weise experimentell erzeugten Starrkrampf. Bei dem „cerebralen Tetanus" werden die Tiere



unruhig, furchtsam, unternehmen Fluchtversuche und haben reichliche Harnentleerung. Schließlich treten konvulsivische, epileptiforme Anfälle ein, welche sich bei genügend starken Toxindosen häufig wiederholen und das Tier nach 2—5 Tagen töten. Meyer und Ransom haben bei einer Katze schon 2¾ Stunden nach der intracerebralen Tetanusgiftinjektion die Reflexsteigerung und die charakteristischen epileptiformen Krämpfe gesehen.

Hier sehen wir, daß der lokale Tetanus auch durch direkte Einspritzung des Giftes ins Rückenmark erzeugt und die Inkubationszeit desselben dadurch ganz bedeutend abgekürzt werden kann. Diese Tatsachen können nur zu dem Schluß führen, daß die wirksame Angriffsstelle des Tetanusgiftes das centrale Nervensystem ist und die Inkubationszeit des Tetanus diejenige Zeit darstellt, in welcher das Gift von den eingespritzten Stellen oder von derjenigen, an welchen es mit Nerven in Kontakt kommt, an das centrale Nervensystem gelangt.

Die minimale letale Dosis des Tetanusgiftes ermittelt durch Injektion in das enervierte Hinterbein.

Für die Entscheidung der Frage über die Verbreitungsweise des Tetanusgiftes ist es wichtig, daß man genau untersucht, ob die Dosis letalis minima des Toxins verschieden ist, je nachdem sie in ein normales oder in ein enerviertes Bein injiziert wird. Wenn das Gift wirklich teils in den peripherischen Nerven ins Rückenmark fortgeleitet wird, so muß das Gift viel schwächere Wirkung zeigen, wenn es in ein Bein, in welchem die Fortleitung in den Nerven aufgehoben ist, eingespritzt wurde.

Gelegentlich der Nachprüfung von Zupnik's Experimenten konnte ich feststellen, daß die minimale letale Dosis des Giftes bei der Injektion in das enervierte Bein viel größer ist, als bei der Injektion ins normale Bein.

Meine Beobachtungen wurden bei sechs Versuchstieren gemacht, deren Protokolle schon teils an anderen Stellen angegeben wurden. Das eine Hinterbein wurde mittels Exzision von kleinen Stückchen aus den Nerven enerviert, und einige Zeit nachher wurde eine gewisse Menge des Giftes in dasselbe Bein injiziert, und zwar je 2 Kaninchen eine einfach tödliche, 2fach und 4fach letale Giftdosis. Unter 6 Kaninchen zeigten diejenigen, welche eine einfach tödliche oder das 2fache der letalen Dosis erhielten, weder lokale noch allgemeine Tetanussymptome und blieben dauernd am Leben, während diejenigen, welche eine 4fach letale Dosis erhielten doch an Tetanus descendens in kurzer Zeit zu-



grunde gingen, trotzdem bei ihnen der lokale Tetanus nicht aufgetreten war.

1. Kaninchen Nr. 37. Gewicht 2020 g.

Vor drei Wochen wurde das rechte Hinterbein durch die transperitoneale Methode enerviert. Das betreffende Bein ist nach der Operation ganz schlaff und anästhetisch.

1. Tag. 0.02 g festes Tetanusgift (T.B., über eine minimale letale Dosis) in 0.25 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die rechte Wadenmuskulatur injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist nicht ganz schlaff, es zeigte ganz geringen Widerstand bei der passiven Streckung. (Bei der Sektion habe ich bemerkt, daß einige feine Nervenäste des N. cruralis für M. ileo-psoas nicht durchschnitten wurden.)
5. Tag. do.
6. Tag. do.
10. Tag. do.
20. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

2. Kaninchen Nr. 11. Gewicht 1300 g.

Vor drei Tagen wurde das rechte Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert.

1. Tag. 0.03 g trockenes Tetanusgift (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels eingespritzt.

Das Kaninchen bekam weder lokale noch allgemeine Tetanussymptome und blieb dauernd am Leben. (Das Protokoll ist schon auf S. 17 angegeben.)

3. Kaninchen Nr. 38. Gewicht 1600 g.

Vor einem Tage wurde das linke Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert.

1. Tag. 0.02 g festes Tetanusgift (T.P., eine vierfach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Eine leichte Kieferstarre.
4. Tag. Die Kieferstarre hat zugenommen, nach oben gerichtete starre Ohren, leichte Nackenstarre. Die beiden Schulter- und Ellbogengelenke sind etwas steif, die beiden Hinterbeine sind nicht steif.
5. Tag. Die Steifigkeiten haben zugenommen. Die beiden Hinterbeine sind noch frei von Steifigkeiten. Keine allgemeine Reflexsteigerung.
6. Tag. Allgemeine Reflexsteigerung. Das linke Hinterbein ist etwas steif, das rechte ganz frei. Mittags tot gefunden.

Ich habe hier meine Versuche kurz in einer Tabelle zusammengestellt.



Tabelle VI.

Kontrolle.

Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Art des Giftes	Menge des Giftes g	Symptome	Ausgang
1.	1320	T.B.	0.015 (eine minimal letale Dosis)	Tetanus ascendens	Tod am 7. Tage
2.	1430	„	0 030 (eine zweimal tödliche Dosis)	Tetanus ascendens	Tod am 6. Tage
3.	1520	T.P.	0.010 (eine zweifache tödliche Dosis)	Tetanus ascendens	Tod am 5. Tage
			Tiere, denen die Hautarterie enerviert war.		
1.	2020	T.B.	0.020 (über eine minimale letale Dosis)	keine Symptome	blieb am Leben
2.	2100	„	0 020 (über eine minimale letale Dosis)	keine Symptome	blieb am Leben
3.	1200	„	0.030 (eine zweifache letale Dosis)	keine Symptome	blieb am Leben
4.	1300	„	0.030 (eine zweifache letale Dosis)	keine Symptome	blieb am Leben
5.	1550	„	0.060 (eine vierfache letale Dosis)	Tetanus descendens	Tod am 9. Tage
6.	1600	T.P.	0.020 (eine vierfache letale Dosis)	Tetanus descendens	Tod am 6. Tage

Durch diese Beobachtungen habe ich mich überzeugt, daß das Vorhandensein der normalen peripherischen Nerven in dem geimpften Bezirk für die tödliche Wirkung des Tetanusgiftes eine große Bedeutung hat und daß das Gift beim Fehlen der normalen peripherischen Nerven innerhalb des geimpften Bezirks erst seine tödliche Wirkung in der Form des Tetanus descendens äußern kann, wenn eine über 4fache letale Dosis eingespritzt wurde.

Bezüglich der Wirkung auf Kaninchen ist die Dosis, welche bei enervierten Extremitäten ein Tier tötet, verschieden von derjenigen, welche für ein normales Kaninchen bei gleicher Applikation tödlich ist. Nach meinen Untersuchungen ist die erste ungefähr 4mal kleiner als die letztere. 0.015 g Gift (T.B.) z. B. kann ein Kaninchen durch reinen Tetanus ascendens töten, wenn es in ein normales Hinterbein injiziert wurde, während diese Menge nicht genügt, um ein Kaninchen durch Tetanus descendens zu töten, wenn es in ein enerviertes Hinterbein eingespritzt wurde. Dagegen kann 0.06 g Gift (T.B.) sicher nicht

nur bei der Injektion in das normale Hinterbein, sondern auch bei der Injektion in das enervierte Hinterbein ein Kaninchen an Tetanus ascendens resp. descendens töten.

Auf Grund dieser Untersuchungen muß ich zwei Verbreitungsweisen des Tetanusgiftes von der geimpften Stelle annehmen: eine gewisse, vielleicht sehr kleine Menge des in Muskelgewebe eingespritzten Tetanusgiftes wird von den motorischen Nerven resorbiert und ins Rückenmark fortgeleitet, um sich noch weiter in demselben nach der Medulla oblongata zu verbreiten, während die übrige größere Menge des Giftes von den Lymphgefäßen resorbiert wird, um indirekt auf dem Blutwege an das zentrale Nervensystem zu gelangen. Durch die erstere Verbreitungsweise tritt Tetanus ascendens auf und durch die letztere kommt Tetanus descendens zum Vorschein. Diese beiden Verbreitungsarten des Giftes im Körper hat man natürlich bei der spezifischen Therapie dieser Krankheit zu berücksichtigen, worüber ich noch später berichten möchte.

Hier ist ein Einwand gegen die aus den Versuchen gezogene Schlußfolgerung zu erwarten: Infolge der Durchschneidungen der Nerven des Beines werden die Muskeln desselben natürlich ganz schlaff und die vasomotorischen Nervenfasern in dem Beine außer Funktion gesetzt. Diese zwei Momente können die physiologische Zirkulationsweise der Lymphe und des Blutes im enervierten Hinterbeine verändern, so daß das injizierte Tetanusgift nicht genügend wie im normalen Hinterbeine vom Blute aufgenommen werden kann und daher die relativ größere Menge des Giftes dabei für das Kaninchen weniger wirken kann, als die geringere im normalen Tier.

Um diese Frage zu beantworten, habe ich die Resorptionsfähigkeit des enervierten Hinterbeins mittels Injektion löslicher gefärbter Substanzen untersucht. In den Untersuchungen mit Indigokarminlösung habe ich keinen Unterschied über die Resorption zwischen dem normalen und enervierten Hinterbeine, welches vor 1—2 Tagen operiert wurde, wahrnehmen können. Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt:

Ich zog die Harnblase durch die mediane Bauchwunde heraus, spaltete sie sagittal an der vorderen Fläche und nähte die Wundränder derselben in der Weise an die äußere Bauchhaut, daß man leicht die beiden Ureterenmündungen deutlich sehen kann. Darauf injizierte ich 0.5 ccm von der 0.4 Proz. Indigokarminlösung in die Unterschenkelmuskulatur. In dieser Weise untersuchte ich bei normalen und operierten Kaninchen, in welcher Zeit der Farbstoff in den Harn kommt, wie intensiv der Harn von diesem Farbstoff gefärbt wird, und wie lange der Farbstoff mit dem Harn ausgeschieden wird. Diese Beobachtungen habe ich nur nach dem Augenmaße gemacht.

Bei nicht operierten Kaninchen tritt von der 4. Minute nach der Injektion der blau gefärbte Harn aus den Ureterenmündungen aus und es nimmt bis ca. 10. Minute an Intensität zu, um ca. 30—40 Minuten lang in derselben Intensität zu fließen und dann allmählich bis zu minimaler Intensität zu sinken. Nach meinen Beobachtungen zeigte sich bei denjenigen Kaninchen, welche ein paar Stunden vor dem Versuch operiert wurden, ein späteres Auftreten, niedrigere Intensität und kürzere Dauer der Ausscheidung des injizierten Farbstoffes als bei gesunden Tieren. Dagegen zeigten diejenigen Kaninchen, welche länger als einen Tag vor dem Versuche operiert wurden, keinen bemerkbaren Unterschied im Vergleich zu den normalen Kaninchen.

Meine in dieser Beziehung angestellten Versuche sind allerdings ziemlich grob, weil ich sie nur nach Augenmaß ausgeführt habe. Trotzdem glaube ich wenigstens das eine mit Sicherheit sagen zu können, daß die Resorption in den enervierten Extremitäten keineswegs erheblich geschädigt worden ist, wenn nur ein Tag nach der Operation verstrichen war.

Einfluß der Enervation auf den Verlauf des Tetanus ascendens, wenn dieselbe in verschiedenen Zeiträumen nach der Injektion des Giftes ausgeführt wurde.

In den mitgeteilten Versuchen habe ich beobachtet, daß eine zweimal tödliche Dosis des Tetanusgiftes bei Kaninchen keine Tetanussymptome erzeugen kann, wenn dieselbe in das enervierte Hinterbein eingespritzt wurde. In dieser Versuchsreihe will ich untersuchen, welchen Einfluß die Enervation, in verschiedenen Zeiträumen nach der Injektion des Giftes (2fach letale Dosis) ausgeführt, auf den Verlauf des Tetanus ascendens ausübte.

1. Kaninchen Nr. 45. Gewicht 1500 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.

20—40 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde das rechte Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert. (N. ischiadicus wurde von hinten hoch durchschnitten.)

2. Tag. Keine Symptome.

3. Tag. do.

4. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist nicht ganz schlaff, es bietet einen ganz schwachen Widerstand bei der passiven Streckung desselben.

5. Tag. do.

6. Tag. Der Rücken biegt etwas nach rechts. Ganz munter.



7. Tag. do.
14. Tag. do.
21. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

2. Kaninchen Nr. 46. Gewicht 1450 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels eingespritzt.
1 Stunde bis 1 Stunde 30 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde das rechte Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. do.
5. Tag. do.
6. Tag. Der Rücken biegt etwas nach rechts.
7. Tag. do.
8. Tag. do.
9. Tag. do.
10. Tag. do. Keine bemerkbaren Symptome außer der Scoliose.
11. Tag. Tod gefunden.

3. Kaninchen Nr. 47. Gewicht 1300 g.

1. Tag. 0.0275 g (T.B., ca. zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des linken Unterschenkels injiziert.
1 Stunde 15 Minuten bis 1 Stunde 45 Minuten nach der Injektion wurde das linke Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert (N. ischiadicus wurde von hinten hoch durchschnitten).
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. do.
7. Tag. do.
14. Tag. do.
21. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

4. Kaninchen Nr. 48. Gewicht 1500 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome. 17—18 Stunden nach der Injektion des Giftes wurde das rechte Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert.
3. Tag. Keine Symptome.
4. Tag. do.
5. Tag. do.
6. Tag. Das Kaninchen ist etwas weniger munter, der Rücken biegt nach links.
7. Tag. do. Keine Reflexsteigerung.



8. Tag. do.
9. Tag. do.
10. Tag. do. Tod gefunden.

5. Kaninchen Nr. 49. Gewicht 1500 g.

1. Tag. 0 03 g festes Tetanusgift (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vordere Muskulatur des rechten Unterschenkels eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Morgens. Das rechte Hinterbein gestreckt, das rechte Hüft- und Fußgelenk etwas steif.
   40—41 Stunden nach der Injektion des Giftes wurde das rechte Hinterbein durch die inguinale Methode enerviert.
4. Tag. Keine Symptome. Das rechte Hinterbein ist ganz schlaff.
5. Tag. Das rechte Hinterbein ist schlaff. Allgemeine Krämpfe. Beim Anfall streckt es sein linkes Hinterbein und seine beiden Vorderbeine, aber nicht sein rechtes Hinterbein.
6. Tag. do.
7. Tag. do.
8. Tag. Tod gefunden.

Tabelle VII.

Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Art des Giftes	Menge des Giftes g	Zeitraum zwischen der Injektion des Giftes und der Enervation	Ausgang
1.	1500	T.B.	0.03	20 – 40 Minuten	blieb am Leben
2.	1450	„	„	1 Std. bis 1 Std. 30 Min.	Tod am 11. Tage
3.	1300	„	0.0275	1 Std. 15 Min. bis 1 Std. 45 Min.	blieb am Leben
4.	1500	„	0 03	17—18 Stunden	Tod am 10. Tage
5.	1500	„	„	40—41 Stunden	Tod am 8. Tage
			Kontrolle[1]), ohne Enervation.		
6.	1430	T.B.	0.03	—	Tod am 6. Tage

In dieser Versuchsreihe blieben also nur diejenigen Kaninchen am Leben, welche 20—105 Minuten nach der Injektion des Giftes operiert wurden, während diejenigen, welchen 17—41 Stunden nach der Injektion des Giftes die Nerven durchschnitten wurden, mit mehr oder weniger ausgeprägten Tetanussymptomen zugrunde gegangen sind. Man be-

[1]) Dieser Ausgang wurde durch einige andere Kontrolltiere festgestellt.



merkt hier noch, daß die Lebensdauer der operierten Kaninchen immer mehr als die der operierten Kontrolltiere betrug.

Dasselbe Resultat habe ich auch bei den folgenden Versuchen gehabt: Kaninchen, bei welchen eine Zeit vorher die zwei Nerven außer dem N. ischiadicus hoch durchschnitten waren, wurde dieser N. ischiadicus verschiedene Zeiträume nach der Injektion des Tetanusgiftes (2fach letale Dosis) in das betreffende Bein hoch durchschnitten.

1. Kaninchen Nr. 51. Gewicht 1400 g.

Einen Tag vorher wurden der linke N. cruralis und obturatorius durch die inguinale Methode hoch durchschnitten (kleine Stücke herausgeschnitten).

1\. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vordere Muskulatur des linken Unterschenkels eingespritzt.

1 Stunde 10 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde der linke N. ischiadicus von hinten hoch durchschnitten.

2\. Tag. Keine Symptome.
3\. Tag. Keine Symptome.
4\. Tag. do.
5\. Tag. do.
7\. Tag. do.
14\. Tag. do.
21\. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

2. Kaninchen Nr. 52. Gewicht 1550 g.

Vier Tage vorher wurden der linke N. cruralis und obturatorius durch die inguinale Methode hoch durchschnitten (kleine Stücke herausgeschnitten).

1\. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vordere Muskulatur des linken Unterschenkels eingespritzt.

3 Stunden 30 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde der linke N. ischiadicus von hinten hoch durchschnitten.

2\. Tag. Keine Symptome.
3\. Tag. do.
4\. Tag. do.
5\. Tag. do.
6\. Tag. do.
7\. Tag. do.
14\. Tag. do.
21\. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

3. Kaninchen Nr. 53. Gewicht 1350 g.

Einen Tag vorher wurden der linke N. cruralis und obturatorius durch die inguinale Methode hoch durchschnitten (kleine Stücke herausgeschnitten).

1\. Tag. 0.03 g festes Tetanustoxin (T.B., eine zweifach letale Dosis) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vordere Muskulatur des linken Unterschenkels eingespritzt.



2. Tag. Keine Symptome. 17 Stunden nach der Injektion des Giftes wurde der linke N. ischiadicus von hinten hoch durchschnitten.
3. Tag. Keine Symptome.
4. Tag. Das linke Hüftgelenk ist nicht ganz schlaff, es bietet einen ganz minimalen Widerstand bei der passiven Streckung.
5. Tag. do.
6. Tag. do.
7. Tag. Leichte allgemeine Krämpfe (durch Reiz an der linken Lendengegend).
8. Tag. do.
9. Tag. Tod gefunden.

Tabelle VIII.

Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Art des Giftes	Menge des Giftes g	Zeitraum zwischen der Injektion des Giftes und der Enervation	Ausgang
1.	1400	T.B.	0.03	1 Stunde 10 Minuten	blieb am Leben
2.	1550	„	„	3 Stunden 30 Minuten	blieb am Leben
3.	1350	„	„	17 Stunden	Tod am 9. Tage
	Kontrolle[1]), ohne Durchschneidung des N. ischiadicus.				
4.	1500	T.B.	0.03	—	Tod am 7. Tage

Die Ergebnisse dieser Versuche sprechen wieder für die Hypothese, nach welcher ein Teil des Tetanusgiftes von dem Injektionsgebiet in den peripherischen Nerven ins Rückenmark fortgeleitet wird. Die Fortleitung in peripherischen Nerven geht nach meinen Untersuchungen ziemlich schnell.

Einfluß der Durchschneidung der sensiblen Nerven auf den lokalen Tetanus.

Nach der Hypothese von Autokratow (1892) wirkt das Tetanusgift auf die peripherischen Endorgane der sensiblen Nerven. Courmont und Doyon (1892) haben sogar behauptet, daß der Tetanus ein reflektorischer Vorgang ist. Vor kurzem hat Pochhammer die schon erwähnte neue Theorie aufgestellt, nach welcher der Starrkrampf bei Tetanus durch Störung der Isolierung zwischen sensiblen und motorischen Nervenfasern in den gemischten peripherischen Nerven auftritt. Die Isolierung soll aufgehoben werden durch die chemische von der Verankerung des Tetanusgiftes an das Myelin bedingte Veränderung der Markscheidensubstanz.

[1]) Dieser Ausgang wurde durch einige andere Kontrollen festgestellt.



Um die Bedeutung der peripheren sensiblen Nerven für den lokalen Tetanus zu erfahren, habe ich folgende Versuche angestellt. Ich durchschnitt möglichst viele Hautnerven von einem Hinterbein, d. h. N. tibialis und N. peroneus dicht oberhalb des Sprunggelenks, N. saphenus minor in der Kniekehle, N. cutaneus femoralis posterior beim Tuber ischii, N. saphenus major an der A. femoralis und einige Hautnerven in der Inguinalgegend. Die operierten Hinterbeine schienen anästhetisch zu sein, sie reagierten gar nicht auf Stechen oder Kneifen, während das normale Hinterbein prompt auf solche Reize reagierte. Darauf injizierte ich eine gewisse Menge des Giftes in den betreffenden Unterschenkel.

1. Kaninchen Nr. 55. Gewicht 1670 g.

Zwei Tage vorher wurde das linke Hinterbein operiert. Nach der Operation war das betreffende Bein anästhetisch, aber motorisch ganz normal. Es hüpfte wie gewöhnlich.

1. Tag. 0.025 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist nicht gestreckt. Keine Steifigkeiten der drei Gelenke. Das linke Bein ist passiv fast schlaff, wird aber manchmal plötzlich heftig ausgestreckt.
4. Tag. Das linke Hinterbein ist gestreckt, das rechte Hüftgelenk ist etwas steif.
5. Tag. Das linke Fußgelenk ist auch etwas steif. Beim Reizen an einer anderen Stelle zuckt es sein linkes Hinterbein.
6. Tag. do. Das rechte Hinterbein ist auch ziemlich steif. Durch Reiz oder spontan auftretende allgemeine Krämpfe.
7. Tag. do.
8. Tag. do.
9. Tag. Tod gefunden.

2. Kaninchen Nr. 56. Gewicht 1500 g.

Einen Tag vorher wurde das Kaninchen (das linke Hinterbein) operiert. Das operierte Hinterbein ist anästhetisch, motorisch normal.

1. Tag. 0.013 g trockenes Tetanusgift (T.B.) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist wenig gestreckt. Das linke Hüftgelenk ist etwas steif, die anderen sind frei.
4. Tag. do.
5. Tag. Das linke Knie- und Fußgelenk sind ganz wenig steif.
6. Tag. Durch Reiz oder spontan auftretende allgemeine Krämpfe.
7. Tag. Scoliose konkav nach links.
8. Tag. do. Die Steifigkeiten des linken Knie- und Fußgelenkes sind ganz schwach.



10. Tag. do.
12. Tag. Das Kaninchen hat an Gewicht abgenommen (1120 g). Allgemeine Krämpfe treten selten und weniger vor.
16. Tag. Keine allgemeinen Krämpfe mehr.
19. Tag. Das Kaninchen wurde getötet.

Die anderen Versuche, welche ich in dieser Weise ausgeführt habe, ergaben dasselbe Resultat.

Die Hinterbeine, welche in dieser Weise operiert wurden, waren nicht total anästhetisch, weil die zentralen Stümpfe der durchschnittenen Nerven und die sich in Muskeln oder tiefen Geweben verbreitenden sensiblen Nerven immer noch erregbar blieben. Trotzdem übte diese Operation, wie die Protokolle zeigen, einen gewissen verhindernden Einfluß auf das Auftreten des lokalen Tetanus aus. An den operierten Hinterbeinen trat allerdings stets Muskelstarre auf, aber viel langsamer und in leichterem Grad, als an den nicht operierten Hinterbeinen. Bevor ich aus den Ergebnissen meiner Versuche Schlüsse ziehe, möchte ich mich zuerst an die Literatur wenden.

Autokratow hat nach entwickelter Kontraktur des Hinterbeins lokale Kokain-Injektionen gemacht und gefunden, daß sich die lokale Kontraktur nach 3—5 Minuten abschwächte, um später wieder zu erscheinen. Er hat ferner bei entwickelter Kontraktur eines Hinterbeins die zugehörigen hinteren Wurzeln durchschnitten und darnach ein Zurückgehen der Kontraktur beobachtet. Hieraus schließt er, daß das Tetanusgift eine Reizung der peripheren sensiblen Nerven, welche sich auf die motorischen Zellen des Vorderhorns überträgt, hervorbringt; aber da er zugleich gefunden hatte, daß die Entfernung der äußeren Haut an der Kontraktur nichts änderte, so meinte er, daß es sich wahrscheinlich speziell um die sensiblen Nerven der Muskeln handle.

Courmont und Doyon haben auch den Einfluß der Durchschneidung der hinteren Wurzeln mit demselben Resultat wie Autokratow untersucht, und kamen zu der Anschauung, daß der ganze Tetanus ein reflektorischer Vorgang ist.

Autokratow's Versuch der Kokainisierung eines Hinterbeins wurde von Goldscheider unabhängig von ihm angestellt. Er hat bei der Maus mehrere Minuten nach der Kokainisierung ein sehr geringes Nachlassen der Muskelkontraktur beobachtet; beim Meerschweinchen trotz guter Anästhesie gleichfalls nur ein sehr geringfügiges Weichwerden der kontrahierten Muskeln beobachtet. Er hielt seine Versuche jedenfalls nicht gerade dafür sprechend, daß der Tetanus ein reflektorischer Vorgang ist. Durchschneidungen der hinteren Wurzeln, welche schon von Autokratow und Courmont ausgeführt wurden, wurden auch von einigen Forschern nachgeprüft. In den Versuchen Goldscheider's,



welche bei Kaninchen angestellt wurden, wurden die Kontrakturen eines Hinterbeins nach den Durchschneidungen der zugehörigen Hinterwurzeln weicher, verschwanden aber nicht vollständig. Einige Stunden nach der Operation zeigte sich wieder eine deutliche Erhöhung der indirekten Reflexerregbarkeit des betreffenden Hinterbeins.

Mit großer Exaktheit wurde dieser Versuch von BRUNNER und GUMPRECHT bei Hunden nachgeprüft. Bei den Hunden, welche das Gift nach der Durchschneidung der hinteren sensiblen Nervenwurzeln in die gleichseitigen Beine injiziert erhielten, trat der lokale Tetanus immer in den betreffenden Beinen auf. ZUPNIK hat den Befund der letzt genannten Autoren bei seinen Experimenten (bei Katzen) bestätigt. Hier muß ich noch erwähnen, daß BRUNNER bei denjenigen Kaninchen, bei welchen der N. trigeminus an einer Seite intracraniell durchschnitten wurde, eine Kontraktur des M. orbicularis palp. auf derjenigen Seite, auf welcher das Tetanusgift injiziert wurde, schon zu einer Zeit beobachtete, wo sonst noch keine anderen Muskelgebiete vom Krampfe ergriffen waren.

Aus den Ergebnissen der letztgenannten und meinen eigenen Versuchen kann man wohl schließen, daß der Tetanus kein reiner reflektorischer Vorgang ist. Denn die Muskelstarre und tetanischen Zuckungen, welche einer erhöhten Erregbarkeit der Zellen des Rückenmarks zuzuschreiben sind, treten auch in einem von aller sensiblen Reizbarkeit befreiten Hinterbein auf.

Bezüglich der Frage, warum nach Durchschneidung der sensiblen Nerven die Muskelkontraktur schwächer und langsamer als in normalen Extremitäten auftritt, möchte ich mich der Anschauung von GOLDSCHEIDER, GUMPRECHT u. a. anschließen. Bekanntlich ist der durch Reflexe erzeugte Tonus des normalen Muskels von den sensiblen Reizen abhängig. Nach H. E. HERING bleibt das Hinterbin des enthirnten Frosches schlaff, wenn die sensiblen hinteren Wurzeln desselben Hinterbeins am Rückenmark ganz durchschnitten wurden, selbst da, wo die Erregbarkeit des Rückenmarks durch Gifte, z. B. Strychnin stark gesteigert ist. Es ist also zu erwarten, daß die Muskelstarre bei Tetanusvergiftung in demjenigen Hinterbein, welchem die sensiblen Nerven durchschnitten waren, viel schwächer und langsamer als bei den normalen Muskeln auftritt.

Einfluß der Durchschneidung der Nerven und des Rückenmarks auf den bestehenden lokalen Tetanus.

Daß eine nicht lange bestehende lokale Muskelstarre nach Durchschneidung der zugehörigen Nerven oder nach der Einwirkung von Curare

sofort schlaff wird, wurde schon durch die Versuche von verschiedenen Forschern, u. A. von Brunner (1892), Courmont und Doyon, Gumprecht u. a. festgestellt. Die Zerstörung des entsprechenden Rückenmarkssegmentes übt, wie durch Brunner, Autokratow, Courmont und Doyon, Gumprecht u. a. ermittelt ist, den gleichen Einfluß auf den lokalen Tetanus aus. Andererseits ist von Vaillard und Vincent, Autokratow, Courmont und Doyon gefunden worden, daß die Durchschneidung des Rückenmarks oberhalb des Lendenmarks keinen Einfluß auf eine nicht lange bestehende Muskelstarre des Hinterbeins ausübt.

Meine eigenen Versuche, wobei ich Durchschneidungen des Rückenmarks an verschiedenen Abschnitten bei Kaninchen vornahm, stimmen vollständig mit den Resultaten der genannten Autoren überein. Ich nehme deshalb gleichfalls an, daß das Zentrum des lokalen Tetanus sich in denjenigen Abschnitten des Rückenmarks befindet, in welchen die Zentren der verschiedenen tetanisierten Muskelgebiete liegen.

Es ist eine von vielen Forschern festgestellte Tatsache, daß die länger als 2 Tage bestehende lokale Muskelstarre weder durch Curare, noch durch Durchschneidung, noch sogar durch den Tod zum Verschwinden gebracht werden kann. Wir können diese Tatsache durch die direkte Einwirkung des Tetanusgiftes auf das Muskelgewebe nicht erklären, weil diese Hypothese, wie erwähnt, aus anderen Gründen nicht annehmbar ist. Ebensowenig können wir zur Erklärung dieser Tatsache Pochhammer's Hypothese benutzen, weil die länger als 2 Tage bestehende lokale Muskelstarre auch durch Curare nicht beseitigt werden kann. Denn wir wissen, daß Curare nur auf die motorischen Nervenendigungen lähmend wirkt und also die Muskeln von allen Nervenreizen ausschalten müßte.

Wir können die Tatsache, daß nach mehrtägigem Tetanus die Starre der Muskeln auch nach Durchschneidung der Nerven bestehen bleibt, nach Gumprecht so erklären: „diese Starre der Muskeln ist nichts anderes als ein hochgradiges Ermüdungsphänomen, wie es den Physiologen vom elektrischen Tetanus längst bekannt ist". Nach Gumprecht wurde es bisher nicht mit Sicherheit konstatiert, daß die betreffenden Muskeln Entartungsreaktion zeigen. Daraus geht also hervor, daß keine periphere Nervenaffektion vorliegt. Gumprecht hat bei den polaren Untersuchungen der Nerven und Muskeln, welche in den tetanischen Extremitäten während des ganzen Krankheitsverlaufs durchgeführt wurden, die mit der anhaltenden Starre immer mehr abnehmende Kontraktionsfähigkeit der Muskeln quantitativ Schritt für Schritt verfolgen können, hat aber sonst nichts bemerkenswertes, speziell keine Entartungsreaktion getroffen.



Einfluß von intraneuraler Antitoxininjektion auf den lokalen Tetanus.

Es war Meyer und Ransom gelungen, die gefährdeten Rückenmarkszentren durch Sperrung der zuführenden Nerven mit Antitoxin vor dem Tetanusgift schützen zu können. Sie haben zuerst in den Nervus ischiadicus eines Hinterbeins eine relativ geringe Menge des Tetanusantitoxins injiziert und gleich darauf im ganzen 1 mal, 2 mal — 7 mal größere Menge des Tetanusgiftes (im Vergleich mit der geimpften Serummenge) an der Tibia in die beiden Unterschenkel eingespritzt. Bei den in solcher Weise behandelten Kaninchen blieben nur mit Antitoxin intraneural injizierten Hinterbeine bis zum Tod des Tieres frei von lokalem Tetanus, oder bekamen ihn sehr spät, während die anderen nach 2 Tagen, wie gewöhnlich, schon deutliche Steifigkeit zeigten. Aus diesen Ergebnissen schlossen sie mit Recht, daß die gefährdeten Rückenmarkszentren sicher durch Sperrung der zuführenden Nerven mit Antitoxin vor dem Tetanusgift geschützt werden können, weil bei ihren Versuchen verhältnismäßig eine sehr geringe Menge des Serums angewandt wurde und sie dasselbe Resultat nur immer bei denjenigen Tieren, bei denen der Nadelstich der Nervenscheide mit Kollodium verklebt und der Nerv etwa 2 cm oberhalb und unterhalb davon in Paraffin eingeschmolzen und mit Goldschlägerhaut umwickelt wurde, um etwaiges Rückströmen des Serums zu vermeiden, erhielten. Diese Ergebnisse wurden von Tiberti bestätigt.

Ich habe auch die Versuche von Meyer und Ransom der Nachprüfung unterzogen. Bei einem Teil meiner Versuche habe ich zuerst eine zweifach letale Dosis des Tetanusgiftes in einen Unterschenkel und 60—90 Minuten nachher 0.06—0.3 ccm Tetanusserum in den Nervus ischiadicus desselben Hinterbeins in der Mitte zwischen der Incisura ischiadica und der Kniekehle injiciert. Die in dieser Weise behandelten Kaninchen sind nicht gestorben und die Hinterbeine desselben blieben frei von lokalem Tetanus. Bei dem anderen Teil der Versuche habe ich zuerst in die beiden Unterschenkel eine minimale letale Dosis des Giftes eingespritzt und 1 Stunde nachher 0.1 ccm Tetanusserum in den N. ischiadicus des einen Hinterbeins eingespritzt. Die in dieser Weise behandelten Kaninchen sind in kurzer Zeit an Tetanus ascend. gestorben und mit Antitoxin intraneutral behandelten Hinterbeine blieben bis zum Tode frei von Muskelkontrakturen, während die nicht mit Antitoxin injizierten Hinterbeine 2 Tage nachher deutliche Zeichen des lokalen Tetanus zeigten. Bei Kontrolltieren habe ich in gleicher Weise Gift in derselben Menge injiziert und eine Stunde nachher Antitoxin in gleicher Menge subcutan oder intravenös eingespritzt. Die Kontrolltiere zeigten deutliche Zeichen des lokalen Tetanus.



Versuchstiere.

1. Kaninchen Nr. 57. Gewicht 1570 g.

1. Tag. 0.005 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die rechte Wadenmuskulatur injiziert.

30 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.1 ccm Antitoxin, davon 0.07 ccm in den rechten N. tibialis, 0.03 ccm in den rechten N. peroneus eingespritzt.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. Das rechte Hinterbein ist etwas schwach, zeigt aber keine Tetanussymptome.
5. Tag. do.
6. Tag. do.
7. Tag. do.
8. Tag. do.
9. Tag. Tod, ohne Tetanuserscheinungen.

2. Kaninchen Nr. 58. Gewicht 1450 g.

1. Tag. 0.005 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die rechte Wadenmuskulatur eingespritzt.

90 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.17 ccm Tetanus-Antitoxin, davon 0.12 ccm in den rechten N. tibialis, 0.05 ccm in den rechten N. peroneus injiziert.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. do.
5. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben, ohne Tetanussymptome.

3. Kaninchen Nr. 59. Gewicht 1680 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die linke Wadenmuskulatur injiziert.

60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.3 ccm Tetanus-Antitoxin, davon 0.2 ccm in den rechten N. tibialis, 0.1 ccm in den rechten N. peroneus injiziert.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist ganz wenig steif.
5. Tag. do.
6. Tag. do.
11. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist nicht mehr steif.
12. Tag. do.
14. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben, ohne Tetanussymptome.

4. Kaninchen Nr. 60. Gewicht 1290 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.2 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die linke Wadenmuskulatur eingespritzt.



90 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0,2 ccm Tetanus-Antitoxin, davon 0.15 ccm in den linken N. tibialis und 0.05 ccm in den linken N. peroneus injiziert.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist ziemlich schwach, zeigt aber keine Tetanussymptome.
4. Tag. Das linke Hüftgelenk ist ganz wenig steif. Das Hinterbein ist nicht gestreckt.
5. Tag. do.
6. Tag. do.
7. Tag. do. Das Kaninchen ist am 17. Tage gestorben. Außer der leichten Steifigkeit des linken Hüftgelenks waren keine Tetanussymptome zu sehen.

5. Kaninchen Nr. 61. Gewicht 1250 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur und 0.1 ccm in die vordere Muskulatur des linken Unterschenkels eingespritzt.

60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.1 ccm Tetanus-Antitoxin, davon 0.07 ccm in den linken N. tibialis, 0.03 ccm in den linken N. peroneus injiziert.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist etwas schwach, zeigt aber keine Tetanussymptome.
4. Tag. do.
5. Tag. Das linke Hüftgelenk ist ganz wenig steif. Sonst normal.
6. Tag. do.
7. Tag. do.
10. Tag. do.
11. Tag. Das linke Hüftgelenk ist nicht mehr steif. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

6. Kaninchen Nr. 62. Gewicht 1550 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die vordere Muskulatur des rechten Unterschenkels injiziert.

30 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.12 ccm des zweifach verdünnten Tetanus-Antitoxins, davon 0.06 ccm in den rechten N. tibialis, 0.04 ccm in den rechten N. peroneus und 0.02 ccm in den rechten N. cutaneus cruris eingespritzt.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. do.
4. Tag. do.
5. Tag. Das rechte Hüftgelenk fühlt sich ganz wenig steif. Das rechte Hinterbein ist nicht gestreckt.
6. Tag. do.
8. Tag. do.



10. Tag. Das rechte Hüftgelenk fühlt sich fast nicht steif.
11. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

7. Kaninchen Nr. 63. Gewicht 1550 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die linke Wadenmuskulatur injiziert.
   60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.1 ccm Tetanus-Antitoxin, davon 0.07 ccm in den rechten N. tibialis und 0.03 ccm in den rechten N. peroneus eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein normal. Das linke Hinterbein ist gestreckt, aber keine Rigidität.
4. Tag. Das rechte Hinterbein ist etwas schwach, aber nicht gestreckt, zeigt keine Steifigkeit. Das linke Hüftgelenk ist steif.
5. Tag. Das rechte Hüftgelenk fühlt sich ganz wenig steif, die anderen Gelenke des rechten Beins normal. Das linke Hüft- und Fußgelenk steif, das linke Kniegelenk auch etwas steif.
6. Tag. do.
7. Tag. Allgemeine Krämpfe.
8. Tag. Tod gefunden.

8. Kaninchen Nr. 64. Gewicht 1330 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die linke Wadenmuskulatur injiziert.
   60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.1 ccm Tetanus-Antitoxin, davon 0.07 ccm in den rechten N. tibialis, 0.03 ccm in den rechten N. peroneus injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist normal. Das linke Hinterbein ist in geringem Grad gestreckt, keine bemerkbare Rigidität.
4. Tag. Das rechte Hinterbein ist garnicht steif. Das linke Hüftgelenk ist deutlich steif.
5. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist heute ganz wenig steif. Das linke Hüft-, Fuß- und Kniegelenk deutlich steif.
6. Tag. do.
7. Tag. do. Allgemeine Krämpfe. Das rechte Knie- und Fußgelenk frei von Steifigkeit.
8. Tag. Tod gefunden.

Kontrolltiere.

1. Kaninchen Nr. 65. Gewicht 1250 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die vordere Muskulatur des linken Unterschenkels injiziert.
   60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.3 ccm Tetanus-Antitoxin unter die Haut des linken Oberschenkels eingespritzt.

2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist gestreckt, keine Rigidität.
4. Tag. Das linke Hüftgelenk ist steif.
5. Tag. Das linke Fuß- und Kniegelenk etwas steif.
6. Tag. Die Steifigkeit der Gelenke hat zugenommen.
7. Tag. do.
8. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

2. Kaninchen Nr. 66. Gewicht 1400 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
   60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.2 ccm Tetanus-Antitoxin unter die Haut des linken Oberschenkels injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist gestreckt. Das linke Hüftgelenk ist steif.
4. Tag. Das linke Fuß- und Kniegelenk auch steif.
5. Tag. Opisthotonus. Das rechte Hinterbein ist auch gestreckt. Beginnende allgemeine Krämpfe.
6. Tag. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt. Allgemeine Krämpfe.
7. Tag. Tod.

3. Kaninchen Nr. 67. Gewicht 1420 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die rechte Unterschenkelmuskulatur injiziert.
   60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.3 ccm Tetanus-Antitoxin in die Vene eines Unterschenkels eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist wenig gestreckt. Das rechte Hüft- und Fußgelenk etwas steif.
4. Tag. do.
5. Tag. Die drei Gelenke des rechten Hinterbeins sind sehr steif.
6. Tag. do.
7. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

4. Kaninchen Nr. 68. Gewicht 1550 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die rechte Unterschenkelmuskulatur injiziert.
   60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.2 ccm Tetanus-Antitoxin in die Randvene eines Ohres injiziert.
2. Tag. Keine Symptome. Das rechte Hinterbein ist gestreckt. Das rechte Hüft- und Fußgelenk ist steif.
3. Tag. Das rechte Kniegelenk ist auch steif.
4. Tag. do.
5. Tag. Das rechte Hüft- und Fußgelenk sehr steif.
6. Tag. do.
7. Tag. do.
8. Tag. do.
9. Tag. Allgemeine Krämpfe.
10. Tag. do.



Tabelle IX.

Versuchstiere.

Nr.	Gewicht des Kanin-chens g	Menge des Giftes (T.B.) g	Injektionsstelle des Giftes	Menge und Injektionsstelle des Tetanusserums ccm	Zeitraum zwischen der Injektion des Giftes und Serums	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	Bemerkungen
1.	1570	0.005	R. Wadenmusk.	0.1 < 0.07 N. t. (r.), 0.03 N. p. (r.)	30 Minuten	0	0	0	0	0	0	0	† am 9. Tage. Keine Tetanussymptome
2.	1450	0.005	R. Wadenmusk.	0.17 < 0.12 N. t. (r.), 0.05 N. p. (r.)	90 „	0	0	0	0	0	0	0	Blieb am Leben. Keine Tetanussymptome
3.	1680	0.03	L. Wadenmusk.	0.3 < 0.2 N. t. l.), 0.1 N. p. (l.)	60 „	0	0	0	(H. l.)	(H. l.)	(H. l.)	(H. l.)	Blieb am Leben. Keine Sympt. außer der leichten Steifigkeit des l. Hüftgelenks
4.	1290	„	L. Wadenmusk.	0.2 < 0.15 N. t. (l.), 0.05 N. p. (l.)	90 „	0	0	(H. l.)	(H. l.)	(H. l.)	(H. l.)	(H. l.)	† am 17. Tag. Keine Sympt. außer der leichten Steifigkeit des l. Hüftgelenks
5.	1250	„	L. Wadenmusk. V. M. des L. U.-S.	0.1 < 0.07 N. t. (l.), 0.03 N. p. (l.)	60 „	0	0	0	0	(H. l.)	(H. l.)	(H. l.)	Blieb am Leben. Keine Sympt. außer der leichten Steifigkeit des l. Hüftgelenks
6.	1580	„	R. Wadenmusk. V. M. des R. U.-S.	0.06 < 0.03 N. t. (r.), 0.02 N. p. (r.), 0.01 N. c. c. p. (r.)	30 „	0	0	0	0	(H. r.)	(H. r.)	(H. r.)	Blieb am Leben. Keine Sympt. außer der leichten Steifigkeit des r. Hüftgelenks
7.	1550	„	0.02 R. Wadenm. 0.01 L. Wadenm.	0.1 < 0.07 N. t. (r.), 0.03 N. p. (r.)	60 „	0	0	(H. l.) (F. l.)	(H. l.) (F. l.)	(H. r.) (H. l.) (F. l.) (K. l.)	(H. r.) (H. l.) (F. l.) (K. l.)	†	Das rechte Hinterbein hatte keine Sympt. außer der leichten Steifigkeit d. Hüftgelenks
8.	1330	„	do.	0.11 < 0.08 N. t. (r.), 0.03 N. p. (r.)	60 „	0	0	do.	do.	do.	do.	†	do.

Kontrolltiere.

Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Menge des Giftes (T.B.) g	Injektionsstelle des Giftes	Menge des Serums ccm	Injektionsstelle des Serums	Zeitraum zwischen der Injektion des Giftes und Serums	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	Bemerkungen
1.	1250	0.03	L. Wadenmusk. V. M. des L. U.-S.	0.3	Unter die Haut d. l. Oberschenk.	60 Minuten	0	0	—	—	—	—	—	Blieb am Leben. Deutlicher lokaler Tetanus
2.	1400	„	do.	0.2	do.	60 „	0	0	—	—	=	≡	†	
3.	1420	„	R. Wadenmusk. V. M. des R. U.-S.	0.3	In die Randvene eines Ohres	60 „	0	0	—	—	—	—	—	Blieb am Leben. Knie- und Fußgelenk steif
4.	1550	„	do.	0.2	do.	60 „	0	0	—	—	—	—	—	Tod am 12. Tage, an dem Tet. ascendens gestorben
5.	1550	„	< 0.02 R. Wadenmusk. 0.01 L. Wadenmusk.	0.2	do.	60 „	0	0	—	—	—	—	—	Blieb am Leben. Deutlicher lokaler Tetanus
6.	1400	„	< do. do.	0.11	do.	60 „	0	0	—	—	—	—	—	Blieb am Leben. Deutlicher lokaler Tetanus

Abkürzungen: (H. l.) bedeutet Steifigkeit des linken Hüftgelenks.
(K. l.) „ „ „ „ Kniegelenks.
(F. l.) „ „ „ „ Fußgelenks.
(H. r.) „ „ „ rechten Hüftgelenks.
(K. r.) „ „ „ „ Kniegelenks.
(F. r.) „ „ „ „ Fußgelenks.

0 bedeutet keine Symptome.
— „ lokaler Tetanus.
= „ mittelschwerer Tetanus ascendens.
≡ „ schwerer Tetanus ascendens.
† „ Tod.

V. M. des R. U.-S. bedeutet vordere Muskulatur des rechten Unterschenkels.
V. M. des L. U.-S. „ „ „ „ linken „

11. Tag. do.
12. Tag. do.
13. Tag. Tod gefunden.

5. Kaninchen Nr. 69. Gewicht 1550 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die linke Wadenmuskulatur eingespritzt.
60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.2 ccm Tetanus-Antitoxin in die Randvene eines Ohres injiziert.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Die beiden Hinterbeine sind leicht gestreckt. Das rechte Hüft- und Fußgelenk steif. Das linke Hüftgelenk ist steif.
4. Tag. Die Steifigkeiten sind deutlicher.
5. Tag. do.
6. Tag. Das rechte Kniegelenk ist auch steif.
7. Tag. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

6. Kaninchen Nr. 70. Gewicht 1400 g.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die beiden Unterschenkel eingespritzt.
60 Minuten nach der Injektion des Giftes wurde 0.11 ccm Tetanus-Antitoxin in die Randvene eines Ohres eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Die beiden Hinterbeine sind leicht gestreckt.
4. Tag. Das linke Hüft- und Fußgelenk sind steif. Das rechte Hüftgelenk ist steif.
5. Tag. do.
6. Tag. Die Steifigkeiten sind deutlicher.
7. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

Meine Versuche lassen sich kurz in der Tabelle IX zusammenfassen.

Die Ergebnisse meiner Versuche stimmen vollständig mit den Beobachtungen von Meyer und Ransom überein, wenn auch bei meinen Versuchen die intraneurale Injektion des Serums einige Zeit der Injektion des Giftes folgte.

Außerdem bemerkt man in der Tabelle IX, daß die intraneurale Injektion des Tetanusserums nicht nur auf den lokalen Tetanus, sondern auch für die Erhaltung des Lebens des Kaninchens viel wirksamer als die anderen Applikationsweisen (subcutan, intravenös) ist, wenn eine relativ kleine, nur Tetanus ascendens erzeugende Menge des Giftes eingespritzt wurde. Dagegen ist die Injektion des Serums in einen N. ischiadicus weniger wirksam als die intravenöse, wenn das Gift in die beiden Hinterbeine eingespritzt wurde. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sprechen für die Hypothese der Fortleitung des Giftes in der peripherischen



Nervenbahn ins Rückenmark. In meinen Versuchen blieben Muskelstarren auch bei denjenigen Kaninchen aus, bei denen das Tetanusantitoxin in die central gelegene Stelle des N. ischiadicus in der zentripetalen Richtung eingespritzt wurde. Aber diese Befunde sind nicht als ein Beweis gegen die Hypothese von POCHHAMMER aufzufassen, weil das in dieser Weise eingespritzte Tetanusantitoxin auch in die peripherische Partie der Nerven eingedrungen war und dieselbe Partie vor dem anzugreifenden Tetanusgift schützen kann.

Résumé der eigenen Versuche bezüglich der Pathogenese des Tetanus.

1. Die beiden Formen des Tetanus, d. h. Tetanus ascendens und Tetanus descendens sind in beliebiger Weise bei Kaninchen zu erzeugen. In welcher Form der Tetanus zum Vorschein kommt, ist von der Menge des injizierten Toxins und von der Injektionsstelle abhängig. Wenn das Tetanusgift direkt in die Muskeln oder unter die Haut an Stellen, wo das injizierte Gift direkt mit Muskelgewebe in Berührung kommen kann, injiziert wird, so tritt der Tetanus in der Form des Tetanus ascendens auf, während Injektion des Giftes in die muskelfreien Regionen der Extremitäten Entstehung des Tetanus descendens zur Folge hat. Wenn beim ersteren Fall die eingespritzte Menge des Giftes groß genug ist, so tritt die gemischte Form des Tetanus (T. ascendens und T. descendens) auf.

2. In einem völlig enervierten Hinterbein bleibt der lokale Tetanus aus, wenn auch in dem betreffenden Unterschenkel die 2fach letale Dosis des Giftes (nach ZUPNIK) injiziert wurde. Ein enerviertes Hinterbein zeigt nirgends eine tetanische Starre und Zuckung, wenn auch das Tier später nach der Injektion der mehrfachen letalen Giftdosis an Tetanus descendens zugrunde geht.

3. Emulsion von Substanz des N. ischiadicus besitzt keine sichere tetanusgiftneutralisierende Wirkung. Die Emulsion der centralen Portionen des N. ischiadicus kann etwas mehr als dieselbe Menge der peripheren Portionen des Nerven das Leben der tetanisierten Maus verlängern, wenn sie mit dem Toxin gut gemischt eingespritzt wurde. Wie gering die giftbindende Fähigkeit der peripheren Nerven aber ist, geht daraus hervor, daß eine minimale letale Dosis des Giftes durch die Emulsion der centralen Portionen der Nn. ischiadici eines Kaninchens nicht neutralisiert werden kann.

4. Das Tetanusgift läßt sich nach der Injektion der mehr als 2fach letalen Dosis desselben in die Unterschenkelmuskulatur einer Hinter-



extremität des Kaninchens nicht konstant in dem N. ischiadicus desselben Beines nachweisen. Die periphere Portion des Nerven enthält oft so viel Gift, daß Mäuse, denen ein Nervenstückchen in eine Hauttasche gebracht wurde, mit deutlichen Tetanussymtomen zu Grunde gehen. während die centralen Portionen desselben in dieser Weise gar nicht toxisch wirken. Das Gift läßt sich nicht nur bei vorgeschrittenem Tetanus ascendens, sondern auch bei lokalem Tetanus, während des Lebens und nach dem Tod in den Nerven nachweisen. Nach der Injektion der einfach letalen Dosis ist das Gift während keines Stadiums des Tetanus ascendens in den Nerven nachzuweisen.

5. Die minimale letale Dosis des Tetanusgiftes ist verschieden groß je nach der Infektionsstelle. Die Dosis ist ceteris paribus um so größer, je peripherer die Injektionsstelle sich befindet. Die minimale letale Dosis des Tetanusgiftes ist ferner verschieden je nach der Applikationsweise. In der folgenden Reihe steigert sich dieselbe: Die intraneutrale (bei meinen Versuchen im N. ischiadicus), die intramuskuläre, die subcutane Injektion. Dieselbe ist bei der intravenösen Injektion noch größer als bei der intraneuralen oder intramuskulären Injektion.

6. Die Inkubationszeit des Tetanus ist verschieden lang je nach der Körperstelle, an welcher das Gift injiziert wurde, und zwar vermehrt sie sich in der folgenden Reihe: Oberschenkel, Unterschenkel, Zehenspitze. Also, je mehr peripherisch das Gift injiziert wird, je länger ist die Inkubationszeit.

7. Die minimale letale Dosis, welche bei dem entnervten Hinterbein bestimmt wird, ist viel größer, sicher mehr als 2fach, als diejenige, welche beim normalen Hinterbein gefunden wird. Bei der ersteren geht das Kaninchen an Tetanus descendens zugrunde, während es bei der letzteren an Tetanus ascendens stirbt.

8. Durchschneidung der meisten sensiblen Hautnerven eines Hinterbeins kann das Auftreten des lokalen Tetanus in dem betreffenden Bein nicht hemmen, aber sie verlängert die Inkubationszeit und vermindert die Intensität.

9. Eine nicht länger als 24 Stunden bestandene Muskelstarre eines Hinterbeins hört nach der Durchschneidung der zugehörigen motorischen Nerven oder der Zerstörung der entsprechenden Rückenmarkssegmente (Lendenmark) sofort auf, aber sie wird durch die Durchschneidung des Dorsalmarks gar nicht beeinflußt.

10. Eine gewisse kleine Menge Tetanusantitoxin, die 30—90 Minuten nach der Injektion des Giftes in die Unterschenkelmuskulatur in den N. ischiadicus injiziert wurde, kann das Auftreten des lokalen Tetanus in dem Gebiet desselben Nerven hemmen, während dieselbe oder die 2—3 mal größere Menge des Antitoxins nicht genügt, um dem lokalen



Tetanus vorzubeugen, wenn sie subcutan oder intravenös eingespritzt wurde. Dabei bemerkt man auch, daß die intraneurale Injektion des Antitoxins in das Bein, in dem lokaler Tetanus besteht, wirksamer für die Erhaltung des Lebens des tetanisierten Kaninchens als die intravenöse oder subkutane Injektion desselben ist.

Theorie über die Pathogenese des Tetanus.

1. Angriffspunkt des Tetanusgiftes.

Lokaler Tetanus.

1. Wird der lokale Tetanus dadurch erzeugt, daß das Tetanusgift direkt auf die Muskelgewebe oder die Endapparate der motorischen Nerven einwirkt?

Gegen diese Annahme haben wir die folgenden Tatsachen anzuführen:

a) Der lokale Tetanus bleibt in dem völlig entnervten Hinterbein aus.

b) Die tetanische Muskelstarre geht, wenn sie nicht schon zu lange Zeit besteht, sofort zurück, wenn man Curare in genügender Dosis gibt, oder wenn man die zugehörigen Nerven durchschneidet.

2. Wird der lokale Tetanus dadurch erzeugt, daß das Tetanusgift auf die peripheren Endorgane der sensiblen Nerven wirkt und infolgedessen die Sensibilität des vergifteten Bezirks steigert?

Gegen diese Annahme können wir die folgenden Tatsachen geltend machen:

Eine Extremität, bei welcher die ganzen zugehörigen sensiblen hinteren Wurzeln des Rückenmarks durchschnitten waren, zeigt einen lokalen Tetanus, und wenn die Durchschneidung erst nach dem Auftreten des lokalen Tetanus ausgeführt wurde, geht derselbe nicht ganz zurück. Ein gewisser Einfluß dieser Operation auf den lokalen Tetanus, welche dabei beobachtet wird, spricht nicht für diese Anschauung (Brunner, Gumprecht, Goldscheider u. a.).

3. Wird der lokale Tetanus dadurch erzeugt, daß die Isolierung zwischen sensiblen und motorischen Nerven in den gemischten Nervenbahnen gestört wird infolge der Veränderung der Markscheidensubstanz, welche durch die Bindung des Tetanusgiftes mit dem Myelin hervorgerufen wird. Diese Hypothese Pochhammer's ist nicht wahrscheinlich. Man kann durch diese Hypothese, welche theoretisch zunächst sehr plausibel konstruiert wurde, zwar eine ganze Anzahl von Tatsachen er-



klären, aber die folgenden sind nicht unter dieser Annahme zu verstehen:

a) Der lokale Tetanus läßt sich durch die direkte Einspritzung des Tetanusgiftes in den Duralsack oder in das Rückenmark erzeugen (Gumprecht, Meyer, Ransom u. a.).

b) Der lokale Tetanus bleibt in einem durch hohe Durchschneidung völlig entnervten Hinterbein aus.

c) Die tetanische Muskelstarre geht, wenn sie nicht so lange bestand, sofort nach den hohen Durchschneidungen der zugehörigen motorischen Nerven zurück.

4. Wird der lokale Tetanus dadurch erzeugt, daß das Tetanusgift auf die Gehirnsubstanz einwirkt?

Durchschneidung des höheren Rückenmarkssegmentes oder Entfernung der beiden Hemisphären (Brunner) kann den lokalen Tetanus des Hinterbeins nicht rückgängig machen.

5. Wird der lokale Tetanus eines Hinterbeins dadurch erzeugt, daß das Tetanusgift auf das Dorsal- oder Cervicalmark einwirkt?

Durchschneidung des Dorsalmarks übt keinen Einfluß auf den lokalen Tetanus eines Hinterbeins aus.

6. Wird der lokale Tetanus dadurch erzeugt, daß das Tetanusgift auf den zu den tetanischen Muskeln gehörigen Bezirk des Rückenmarks einwirkt?

Durch diese Hypothese können wir alle Tatsachen erklären. Sie ist besonders von den folgenden Tatsachen gestützt:

a) Nach der Zerstörung des Rückenmarks kommt der lokale Tetanus in dem entsprechenden Hinterbein nicht zum Vorschein und wenn derselbe schon eingetreten ist, geht derselbe nach der Zerstörung sofort zurück (Brunner, Autokratow, Gumprecht).

b) Direkte Einspritzung des Giftes in den Duralsack oder in das Rückenmark erzeugt nach einer ganz kurzen Inkubation einen lokalen Tetanus in der entsprechenden Extremität (Gumprecht, Meyer und Ransom).

c) Bei Tetanus ascendens folgt dem lokalen Tetanus des einen mit Tetanusgift geimpften Hinterbeins zunächst derselbe des anderseitigen Hinterbeins.

2. Verbreitungsweise des Tetanusgiftes.

Tetanus ascendens.

1. Verbreitet sich das Gift auf dem Blutwege, wenn Tetanus ascendens entsteht?

Nein. Das intramuskulär oder subkutan eingespritzte Tetanusgift



wird in kurzer Zeit vom Blut aufgenommen (RANSOM), aber dieses vom Blut aufgenommene Gift kann nicht Tetanus ascendens, wie die direkte Einspritzung des Giftes in die Vene zeigt, sondern nur Tetanus descendens erzeugen, wenn die Menge desselben genügend ist.

2. Verbreitet sich das Gift auf dem Wege der peripheren Nervenbahnen, wenn Tetanus ascendens entsteht?

Ja. Das intramuskulär oder subcutan eingespritzte Gift wird von Endapparaten der motorischen Nerven resorbiert und in den peripheren Nerven ins Rückenmark fortgeleitet. Folgende Tatsachen sprechen für diese Hypothese.

a) Einfluß der Entfernung der motorischen Nerven auf die Größe der letalen Dosis des Tetanusgiftes bei Tetanus ascendens (s. Tabelle VI).
b) Die gefährdeten Rückenmarkszentren können durch Beladung der zuführenden Nerven mit Antitoxin vor dem Tetanusgift geschützt werden (s. Tabelle IX).
c) Nach dem Ausbruch des lokalen Tetanus kann man, falls eine 2fach letale Dosis des Giftes in einen Unterschenkel eingespritzt wurde, das Tier mit Sicherheit bis zu 17 Stunden nur durch die Injektion des Antitoxins in die zuführenden Nerven retten (s. Tabelle XI).
d) Unterschiede der Größe der minimalen lokalen Dosis des Tetanusgiftes je nach der Applikationsstelle und -weise (s. Tabelle V u. S. 33—38).
e) Verschiedenheit der Inkubationszeit je nach der Injektionsstelle (s. S. 39).
f) Einfluß der Enervation auf den Verlauf des Tetanus ascendens, welche in verschiedenen Zeiträumen nach der Injektion des Giftes ausgeführt wurde (s. Tabelle VII u. VIII).

Die Tatsache, welche zuerst von POCHHAMMER gefunden und in meinen Versuchen bestätigt wurde, daß Tetanusgift in der peripherischen Partie der peripherischen Nerven in größerer Menge als in der zentralen Partie desselben nachzuweisen ist, kann nicht gegen diese Hypothese verwertet werden. Denn die Affinität des Giftes zu den peripheren Nervensubstanzen ist überhaupt so gering, daß eine feste Bindung nicht erfolgt.

Was die Frage betrifft, in welchen Teilen der Nerven das Gift ins Rückenmark fortgeleitet wird, so haben früher (1894 – 1898) GUMPRECHT und STINTZING eine Hypothese aufgestellt, nach welcher das Tetanusgift nur durch Peri- und Endoneurium zum größten Teil in die Cerebrospinalflüssigkeit, in kleinerer Menge auch direkt in das Rückenmark gelangen mag. Um dieser Hypothese eine Stütze zu geben, hat GUMPRECHT in

den Duralsack des Lendenteils eine Tetanusgiftlösung eingespritzt und gefunden, daß lokaler Tetanus zuerst in den Hinterbeinen auftritt. Diese Beobachtung führte ihn zu der Annahme, daß nur diejenige Stelle des Rückenmarks von dem Tetanusgifte affiziert wird, welche mit der konzentrierten Giftlösung in Berührung kommt. Stintzing hat bei zwei schwer tetanuskranken Menschen die Cerebrospinalflüssigkeit sehr toxisch für Mäuse gefunden, während das Blut der Kranken nicht toxisch gefunden wurde. Deshalb ist Stintzing der Hypothese von Gumprecht beigetreten. Das Experiment der Duralinfusion der Giftlösung von Gumprecht wurde von Meyer und Ransom mit positivem Resultat nachgeprüft. Die Autoren fanden, daß das subdural injizierte Tetanusgift bald ins Blut übergeht und eine allgemeine Vergiftung hervorruft; und daß die Vergiftung an dem der Injektionsstelle entsprechenden Segment des Rückenmarks erst nach längerer Zeit, nach 15—18 Stunden beginnt, wenn aufs sorgfältigste eine mechanische Verletzung der Pia und des Marks vermieden wird. Stintzing's Befunde toxischer Stoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Tetanus wurden bei anderen Fällen von menschlichem Tetanus und bei Tierexperimenten (Ransom) nicht bestätigt. Gegen diese Hypothese spricht die Feststellung von Marie und Morax, daß die Aufnahme des Tetanusgiftes in den peripheren Nerven bei Meerschweinchen an die Integrität des Achsenzylinders gebunden ist: Wenn die Degeneration des Achsenzylinders längere Zeit (ca. 6 Tage) nach der hohen Durchschneidung der peripherischen Nerven eingetreten ist, so kann die peripherische Portion kein Gift aufnehmen. während sie kürzere Zeit nach der Durchschneidung noch das Gift aufsaugen kann, obwohl die Fortleitung in derselben etwas längere Zeit als in nicht durchschnittenen Nerven dauert. Dieselben Autoren haben auch gefunden, daß das in den Nervenstämmen aufgenommene Gift kurze Zeit nach der Durchschneidung (einige Stunden) aus dem proximalen Ende verschwindet. Beweisend für die Giftleitung des Achsenzylinders sind ferner die Experimente von Meyer und Ransom. Sie haben eine relativ sehr geringe Menge des Tetanusgiftes in den N. ischiad. eines Kaninchens, welches sehr hoch aktiv immunisiert war, eingespritzt und konnten bei ihm einen tödlich verlaufenen Tetanus ascendens erzeugen. Dabei enthielt das Blut, sowie Cerebrospinalflüssigkeit und Nervenlymphe des Kaninchens hochwertiges Antitoxin, wenn schon nach Ransom's Untersuchung der Gehalt desselben in den letztgenannten Flüssigkeiten sehr viel geringer, als in dem Blut, war. Daraus haben sie geschlossen, daß das Gift auf seiner Wanderung im Nerven nicht durch die Lymphbahnen, sondern durch den Achsenzylinder geführt wird.

Aus den Ergebnissen der zitierten Experimente der gekannten Autoren müssen wir annehmen:



a) daß das Tetanusgift sicher auf dem Wege des Achsenzylinders fortgeleitet wird und nur dadurch einen heftigen Tetanus ascendens erzeugen kann.

b) daß man die Fortleitung des Giftes durch Peri- und Endoneurium nicht ausschließen kann, und daß das auf diesem Wege fortgeleitete Gift vielleicht auch eine gewisse Rolle für das Auftreten des lokalen Tetanus spielen kann.

3. Kann das Tetanusgift sich in dem Rückenmark verbreiten?

Ja. Der Verlauf des Tetanus ascendens läßt schon diese Verbreitungsweise des Tetanusgiftes vermuten und die Experimente von Marie und Morax und Meyer und Ransom haben dieselbe Verbreitung festgestellt (s. S. 38).

Tetanus descendens.

Bei Tetanus descendens wird das Gift zuerst vom Blut aufgenommen und auf diesem Wege ins Zentralnervensystem fortgeführt.

1. Wirkt das im Blut zirkulierende Gift direkt vom Blut aus auf das Zentralnervensystem ein oder wird es ausschließlich indirekt durch Vermittlung der peripheren Nervenbahnen ins Zentralnervensystem fortgeleitet?

Die direkte Verankerung des Giftes vom Blut aus an das Zentralnervensystem wurde von Gumprecht, Goldscheider u. a. angenommen. Dagegen vertreten Marie und Morax, sowie Ransom und Meyer eine andere Anschauung, nach welcher das im Blut zirkulierende Gift ausschließlich indirekt durch Vermittlung und auf dem Wege der peripherischen Nerven ins Zentralnervensystem geführt wird. Daß das Tetanusgift bei der allgemeinen Tetanusvergiftung, z. B. falls Toxin in den Glaskörper oder in den Hoden eingespritzt wurde, auch in den Nn. ischiadici und brachiales zu finden ist, wurde schon von Marie und Morax festgestellt. Aber diese Beobachtung spricht nicht ohne weiteres für die Fortleitung in den peripherischen Nervenbahnen, wie Pochhammer bei Kaninchen beobachtet hat. Meyer und Ransom haben bei einem Kaninchen nach der intravenösen Injektion des Giftes in die beiden Nn. ischiadici Antitoxin eingespritzt und dabei beobachtet, daß keine Tetanussymptome nachher in den beiden Hinterbeinen aufgetreten sind, trotzdem die Vorderbeine und Halsmuskulatur des Tieres deutlich steif wurden und das Kaninchen am 4. Tage an Tetanus zugrunde ging. Diese Beobachtung wurde auch von Tiberti bestätigt. Aber man muß doch vorsichtig sein, von diesem Versuche einen festen positiven Schluß zu ziehen, weil das in die Nn. ischiadici eingespritzte Antitoxin nicht nur in den peripherischen Nerven bleiben kann, sondern



teils höchst wahrscheinlich ins Rückenmark gelangen und dieselbe Partie des Rückenmarks vor irgend einem Angriff des Tetanusgiftes schützen kann. Wie schon bemerkt, ist es sicher, daß das im Blute zirkulierende Tetanusgift auch zu allen motorischen Endigungen tritt und auf dem Wege der Nerven ins Rückenmark resp. in die Medulla oblongata geführt werden kann. Der Symptomenkomplex des Tetanus descendens macht diese Anschauung wahrscheinlich. Aber man ist bis jetzt nicht in der Lage, eine direkte Einwirkung des im Blute zirkulierenden Giftes auf das Zentralnervensystem total ausschließen zu können.

2. Warum treten die Symptome des Tetanus descendens in einer bestimmten Reihenfolge auf?

Die Erklärung dieser schwierigen Frage wurde von verschiedenen Autoren versucht. Meyer und Ransom, welche feste experimentelle Grundlagen für die Nervenleitungstheorie geschaffen haben, schrieben über diese Frage nur: „Hat die Vergiftung von der Blutbahn aus stattgefunden, so tritt das Gift zu allen motorischen Nervenendigungen, und die Erkrankung ist selbstverständlich nicht an einer Rückenmarksstelle lokalisiert, sondern diffus. Daß dann an gewissen Prädilektionsstellen der Tetanus zuerst ausbrechen kann, lehren sowohl Tierversuche — bei Katzen z. B. werden die Beuger der Vorderpfoten zuerst befallen — wie auch die Pathologie des menschlichen Tetanus“. Hier vermißt man eine klare Erklärung der „Prädilektionsstelle“. Zupnik, der für die Muskeltheorie sehr energisch kämpfte, erklärte die Prädilektionsstelle (Trismus bei Menschen) durch das größte Mißverständnis zwischen Agonisten und Antagonisten in diesen Muskelgruppen. Er hat dabei auch die direkte Einwirkung des Tetanusgiftes auf die Muskeln angenommen. Kürzlich hat Pochhammer auf Grund seiner Hypothese versucht, die Symptome des Tetanus descendens zu erklären. Er schrieb: „Vor Ausbruch eines lokalen Starrkrampfes finden daher die kleineren und kürzeren Nervenzweige für die Kaumuskeln, Schlundmuskeln, Nacken- und Rückenmuskeln, welche sich sehr frühzeitig mit sensiblen Nervenzweigen zu einem gemeinsamen Nervenstämmchen vereinigen, Gelegenheit, sich mit dem in die Blutzirkulation aufgenommenen Tetanustoxin zu beladen. Infolgedessen sind für gewöhnlich Kinnbackenkrampf, Schlundkrampf, Nacken- und Rückenstarre die ersten Unheil verkündenden Zeichen des ausbrechenden Wundstarrkrampfs.“

Ich nehme an, daß die wirksamen Angriffsstellen des Tetanusgiftes die Zellen des Zentralnervensystems sind, und daß die wirksame Zuleitung zu demselben des Giftes hauptsächlich durch die peripherischen Nervenbahnen vor sich geht. Nach dieser Auffassung ist die Länge der Nerven von vornherein ein wichtiges Moment für die bestimmte Reihenfolge der Tetanussymptome (Tetanus descendens), weil das im Blute zirkulierende

Gift durch die kürzesten Nerven am schnellsten zu den Nervencentren fortgeleitet werden kann. Und unter denjenigen Muskeln, welche durch kürzere Nerven innerviert sind, tritt das Symptom zuerst in denjenigen auf, deren Verhältnis am günstigsten ist, um Symptome zum Vorschein treten zu lassen. In dieser Hinsicht muß man Kinnbacken-, Nacken- und Schlundmuskeln als die günstigsten aufzählen, wo sich zuerst die Symptome äußern, wie man es gewöhnlich bei menschlichem Tetanus beobachtet.

II. Die intraneurale Injektion des Tetanusserums und ihre Indikation bei Tetanus.

Seitdem das Tetanusserum von Behring und Kitasato (1890) aufgefunden wurde, ist es schon von zahlreichen Autoren bei vielen Tetanuskranken therapeutisch angewandt. Während der prophylaktische Wert des Serums im allgemeinen anerkannt wurde, ist das Resultat der Anwendung für therapeutische Zwecke noch kein befriedigendes. Nach der Zusammenstellung von Engelmann (1897) zeigt die Mortalität an Tetanus bei den mit Tetanusserum behandelten Fällen 28 Proz., nach Köhler (1898) dieselbe 34.4 Proz. (bei 96 Fällen) nach Holsti (1899) dieselbe 43 Proz. (bei 171 Fällen) und nach Behring's Statistik (1903) ist sie auf 40—45 Proz. vermindert, während sie nach Rose vor Anwendung des Tetanusantitoxins durchschnittlich 88 Proz., nach Leyden und Blumenthal 80—90 Proz. beträgt. Behring sagt: „Das ist aber noch eine viel zu hohe Sterblichkeitsziffer, welche erheblich heruntergedrückt werden wird, wenn gleich dem Diphtherieheilserum auch das Tetanusheilserum in Stadt und Land beim Bedarfsfall sofort zur Hand ist". Seither ist das Serum immer mehr benutzt worden, aber die Sammelstatistik zeigt trotz Behring's Erwartung noch kein völlig befriedigendes Resultat der Serumbehandlung.

Bei den von Ullrich (1902) gesammelten 13 Fällen, in denen rechtzeitig und in genügender Quantität Behring's Serum angewendet wurde, war nur 1 Fall geheilt. Bei 54 von der Literatur der Jahre 1899—1905 gesammelten Tetanusfällen, welche genau nach den Forderungen Behring's rechtzeitig und subkutan behandelt wurden, beträgt nach Busch die Mortalität 66.5 Proz. Sogar die Heilungsfähigkeit des Tetanusserums wurde bei den akuten schweren Fällen des Tetanus von verschiedenen Autoren, z. B. Krönlein (1906), Mandry (1907) u. a. total negiert. Es ist sicher zwar im allgemeinen anerkannt, daß das Tetanusserum einen gewissen Fortschritt für die Therapie dieser



ernsten Krankheit bedeutet hat, daß aber dessen Erfolg nicht so bedeutend und zuverlässig wie bei Diphtherieheilserum ist.

Nach den Experimenten von BEHRING und KITASATO, DÖNITZ, BEHRING und KNORR, ROUX und VILLARD u. a. hat das Tetanusserum sicher eine starke präventive Wirkung, aber die Heilkraft des Tetanusserums ist nicht groß; seine Wirkung ist um so schwächer, je schwerer die Tiere vergiftet sind und je später das Serum angewendet wird und endlich ist es nach einer gewissen, ziemlich kurzen Zeit nicht mehr möglich, trotz der Einspritzung von sehr großen Mengen des Serums irgend eine Heilwirkung zu zeigen.

Die ungenügende Wirksamkeit des Tetanusserums beruht hauptsächlich auf der speziellen Angriffsweise des Tetanusgiftes und der Verbreitungsweise des eingespritzten Serums im Körper. Wie wir schon geschildert haben, wird das Gift zuerst vom Blute aufgenommen oder auf dem Wege der peripherischen Nerven ins Rückenmark geführt, um dort teils verankert zu bleiben, teils sich weiter darin durch Achsenzylinder oder durch die Lymphräume zu verbreiten. Und das direkt oder indirekt ins Blut eingeführte Tetanusserum ist nicht fähig, das Gift, welches eine gewisse Zeit lang im Nervensystem verankert ist, zu neutralisieren, wie das Experiment von MEYER und RANSOM (s. S. 66) bewiesen hat. Daraus wird theoretisch geschlossen, daß das Tetanusserum unbedingt direkt ins Zentralnervensystem eingespritzt werden muß, um dasselbe am wirksamsten anwenden zu können. Aus diesem Gedankengange wurden bis jetzt drei Applikationsweisen des Serums zur Erzielung therapeutischer Effekte empfohlen:

1. Intracerebrale Injektion
   a) parenchymatöse
   b) intraventrikulare
2. Subdurale Infusion
3. Intraneutrale Injektion.

Die intracerebrale Injektion wurde auf Grund der experimentellen Beobachtungen von ROUX und BORREL, welche wieder von G. v. TÖRÖK bestätigt wurden, empfohlen. In ihren Versuchen zeigte das Tetanusserum bei dieser Applikationsweise eine viel bessere Heilkraft bei Meerschweinchen als bei der subcutanen Injektion. Aber das Resultat dieser Methode bei menschlichem Tetanus scheint nach den Literaturangaben kein befriedigendes zu sein. Nach ALEX. LAMBERT (1900) beträgt die Mortalität der nach dieser Methode behandelten 52 Fälle 63.43 Proz., nach LEREBOULLET 67.5 Proz. bei 26 Fällen und nach STEUER 67.3 Proz. bei 55 Fällen. Außerdem ist ein großer Nachteil dieser Methode, daß sie einen gewissen Anspruch an Technik



stellt, wenn sie auch von A. KOCHER u. a. vereinfacht wurde, und daß sie immer von verschiedenen Gefährlichkeiten (schwer stillbare Blutung, Blutergüsse ins Gehirn, psychische Störung usw.) begleitet wird.

Die subdurale Infusion des Tetanusserums wurde zuerst von v. LEYDEN (1901) angeregt und seither von zahlreichen Autoren versucht. Die experimentellen Ergebnisse dieser Methode sind nicht erfolgreich: BLUMENTHAL und JAKOB waren auf Grund ihrer an Ziegen angestellten Versuche zu dem Schluß gekommen, daß das Tetanusgift zur Zeit des Ausbruches der tetanischen Symptome im Zentralnervensystem so fest verankert ist, daß es auch mit Hilfe der Duralinfusion hieraus nicht entfernt werden kann. JERIE (1898) hat in seinen an Zicklein angestellten Nachprüfungen der Experimente von den letzteren Autoren beobachtet, daß die intralumbale Injektion des Tetanusserums den Tod der Tiere manchmal etwas weiter als denjenigen der subcutan behandelten Tiere hinausschieben, aber die Tiere niemals heilen konnte, wenn auch das Serum sofort nach dem Ausbruch des ersten Symptomes subdural eingespritzt wurde. MEYER und RANSOM haben aus den Ergebnissen ihrer Experimente geschlossen, daß eine höhere Heilwirkung des Tetanusserums von der Subduralinfusion als von der intravenösen nicht zu erwarten ist, weil aus der Cerebrospinalflüssigkeit das Antitoxin nicht in die unverletzte Rückenmarkssubstanz eindringt. Aber die Statistiken sprachen manchmal sehr zu Gunsten dieser Methode (z. B. HOFMANN). Sie wurde von verschiedenen Autoren empfohlen, weil diese Methode mindestens sehr einfach an Technik ist und das in dieser Weise eingespritzte Tetanusserum keine unangenehmen Nebenwirkungen zeigt, wenn auch die gesteigerte Wirksamkeit des Serums bei dieser Applikation experimentell nicht festgestellt war.

Die intraneurale Injektion des Tetanusserums wurde auf Grund der Ergebnisse der von MEYER und RANSOM angestellten Versuche zuerst von KÜSTER (1902) beim menschlichen Tetanus angewandt. Wie ich schon referiert habe, haben diese Autoren aus ihren Versuchsergebnissen geschlossen, daß das Tetanusgift ausschließlich in den peripherischen Nerven ins Rückenmark fortgeleitet wird und die gefährdeten Rückenmarkscentren durch Sperrung der zuführenden Nerven mit Antitoxin vor dem Tetanusgift geschützt werden können. Diese Theorie wurde von BEHRING angenommen und ein Stück der Gebrauchsanweisung von BEHRING's Tetanusheilserum (1903) lautet: „Weiterhin ist durch ad hoc angestellte Experimente bewiesen worden, daß man durch Antitoxininjektion in das giftresorbierende Nervenparenchym den sehr langsam erfolgenden Gifttransport zum Rückenmark künstlich unterbrechen und dadurch die deletäre Wirkung der tetanischen Infektion verhüten, bezw. nach schon eingetretenem verhindern kann. Beim

Menschen ist eine derartige Nerveninjektion in der Marburger chirurgischen Klinik tatsächlich in einem sehr akut verlaufenden Tetanusfall mit Erfolg ausgeführt worden. Wo Tetanusfälle sich in chirurgischer Behandlung befinden, ist neben der subcutanen Heilserumbehandlung der Versuch, den schon von dem Nervensystem aufgenommenen Giftanteil durch intraneurale Injektion unschädlich zu machen, dringend anzuraten.“ Nach seiner Gebrauchsanweisung wurde diese Applikationsweise seither hin und her bei menschlichen Tetanusfällen von verschiedenen Chirurgen angewandt, deren Detail ich später referieren möchte.

So viel ich weiß, haben MEYER und RANSOM das Tetanusheilserum prophylaktisch, d. h. vor der Injektion des Tetanusgiftes, in die zuführenden Nerven mit gutem Erfolge eingespritzt, aber man vermißt noch in der Literatur einen Tierversuch über die Frage, wie das endoneural eingespritzte Tetanusheilserum therapeutisch wirkt, wenn es verschiedene Zeiträume nach der Injektion des Giftes ausgeführt wurde. Ich habe hier Versuche angestellt, um diese Lücke auszufüllen.

Eigene Versuche.

Eine besondere Einwirkung des in einen bestimmten Nerven eingespritzten Tetanusserums ist bei Tetanus descendens selbstverständlich nicht zu erwarten, weil diese Form des Tetanus nur durch das im Blut aufgenommene Tetanusgift, welches teils indirekt durch Vermittlung der motorischen Nerven, teils direkt vom Blut ins Rückenmark gelangt, erzeugt wird. Deswegen habe ich, um dieselbe Wirkung exakt studieren zu können, mich bemüht, den Einfluß des intraneural angewendeten Serums auf den reinen Tetanus ascendens zu erfahren. Ich habe festgestellt, daß eine zweifach letale Dosis des Tetanusgiftes nach der Injektion in ein enerviertes Hinterbein keine bemerkbaren Symptome hervorruft, während eine vierfach letale Dosis desselben unter derselben Bedingung einen typischen tödlich verlaufenden Tetanus descendens beim Kaninchen erzeugen kann. Eine zweifach letale Dosis ist genügend, einen ziemlich heftigen Tetanus ascendens zu erzeugen, falls sie in ein normales Hinterbein eingespritzt wurde, aber sie ist dabei nicht stark genug, dem Tier einen Tetanus descendens erzeugen zu können. Daher habe ich immer diese Toxindosis in ein Hinterbein eingespritzt, um einen ziemlich heftig verlaufenden, reinen Tetanus ascendens zu erzeugen. Um gegen das von einem Unterschenkel ins Rückenmark fortgeführte Gift energisch wirken zu lassen, muß man natürlich Antitoxin in die drei Hauptnerven des Hinterbeins (N. ischiadicus, N. cruralis, N. obturat.) einspritzen. Weil es aber sehr schwierig, besonders für mich, welcher damals nur allein



arbeiten mußte, war, die so schmerzhafte Operation bei einem Tier hintereinander zu wiederholen, habe ich eine einfachere Versuchsanordnung vorgezogen. Nachdem ich festgestellt habe, daß 17 Stunden nach der Injektion der zweifach letalen Dosis des Tetanusgiftes in Unterschenkelmuskulaturen, sowohl eines normalen Hinterbeins, als auch desjenigen Hinterbeins, welchem vorher N. obturatorius und cruralis durchschnitten wurden, mindestens eine das Kaninchen tötende Giftmenge in das Rückenmark fortgeleitet wird (s. Tabelle VII u. VIII), habe ich in diesen Experimenten die in obiger Weise voroperierten Kaninchen gebraucht. Bei den in dieser Weise voroperierten Kaninchen wird unser Wunsch, durch einmalige Injektion des Serums in den undurchschnitten gebliebenen N. ischiadicus das Gift abzufangen, erfüllt, weil das in die Unterschenkel dieses Kaninchens eingespritzte Toxin nur in dem N. ischiadicus ins Rückenmark fortgeleitet werden kann. Bei meinen Versuchen wurde eine gewisse, relativ kleine Menge des Tetanusheilserums ca. 18 und 41 Stunden nach der Injektion des Giftes in den N. ischiadicus eingespritzt und dessen Wirkung auf das schon ins Rückenmark gelangte Toxin, welches sonst mindestens das Tier töten kann, beobachtet.

Serie I.

Einen oder zwei Tage vorher wurden einem Hinterbein des Kaninchens N. cruralis und N. obturatorius hoch durchschnitten (ein kleines Stück herausgeschnitten). Tetanusgift (eine zweifach letale Dosis) wurde in die Unterschenkelmuskulatur desselben Hinterbeins eingespritzt, 18—24 Stunden nachher (vor dem Ausbruch der Symptome) wurde eine gewisse kleine Menge des Tetanusheilserums in den betreffenden N. ischiadicus injiziert.

Kontrolltiere.

1. Kaninchen Nr. 71. Gewicht 1500 g.

Zwei Tage vorher wurden N. cruralis und obturatorius des rechten Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die rechte Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des rechten Unterschenkels eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt. Das rechte Hüft- und Fußgelenk etwas steif.
4. Tag. Die Rigidität der Gelenke hat zugenommen. Beginnende allgemeine Krämpfe.
5. Tag. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt. Allgemeine Krämpfe.
6. Tag. do.
7. Tag. Tod.



2. Kaninchen Nr. 72. Gewicht 1300 g.

Zwei Tage vorher wurden N. cruralis und N. obturatorius des rechten Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die rechte Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome. 19 Stunden nach der Injektion des Giftes Antitoxin 0.15 ccm in die Randvene eines Ohres injiziert.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt. Das rechte Hüftgelenk ist steif. Eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit des rechten Hinterbeins.
4. Tag. Das rechte Fuß- und Kniegelenk sind auch steif.
5. Tag. Allgemeine Krämpfe. Das linke Hüftgelenk ist auch steif.
6. Tag. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt. Das linke Fußgelenk ist steif. (Keine erhöhte Reflexerregbarkeit des linken Hinterbeins.)
7. Tag. do.
8. Tag. Die Rigidität der beiden Hinterbeine hat zugenommen. Allgemeine Krämpfe.
9. Tag. Tod gefunden.

3. Kaninchen Nr. 73. Gewicht 1500 g.

Eine Woche vorher wurden N. cruralis und N. obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome. 18 Stunden nach der Injektion des Giftes Antitoxin 1.0 ccm in die Randvene eines Ohres eingespritzt.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist gestreckt. Das linke Hüftgelenk ist steif.
4. Tag. Das linke Fuß- und Kniegelenk sind steif. Eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit.
5. Tag. Allgemeine Krämpfe.
6. Tag. do.
7. Tag. Das rechte Hinterbein ist auch gestreckt, das Hüftgelenk desselben auch etwas steif (keine lokale Reflexsteigerung).
8. Tag. do.
9. Tag. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt. Das rechte Knie- und Fußgelenk auch steif. Pleurosthotonus, konkav nach links.
10. Tag. do.
12. Tag. Die Vorderbeine auch gestreckt, keine Kieferstarre.
13. Tag. do.
14. Tag. Tod gefunden.

Die zwei anderen Kontrolltiere zeigten die gleichen Resultate (s. Tabelle X).

Versuchstiere.

1. Kaninchen Nr. 76. Gewicht 1300 g.

Vor zwei Tagen wurden N. cruralis und obturatorius des rechten Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei vorigem Kaninchen in die rechte Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.



2. Tag. Keine Symptome. 20 Stunden nach der Injektion des Giftes Antitoxin 0.1 ccm in den rechten N. ischiadicus, und zwar 0.07 ccm in den N. tibialis, 0.03 ccm in den N. peroneus eingespritzt.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist gestreckt, das Hüftgelenk desselben steif.
4. Tag. Die Steifigkeit des rechten Hüftgelenks hat zugenommen.
5. Tag. do.
6. Tag. Allgemeine Krämpfe. Das rechte Knie- und Fußgelenk frei.
7. Tag. Das linke Hüft- und Fußgelenk etwas steif.
8. Tag. do.
9. Tag. Die beiden Hinterbeine gestreckt.
10. Tag. do. Decubitus an den beiden Knieen.
11. Tag. Die beiden Vorderbeine gestreckt.
12. Tag. do.
13. Tag. do.
14. Tag. do. Keine Kieferstarre.
15. Tag. do.
16. Tag. Tod gefunden.

2. Kaninchen Nr. 77. Gewicht 1500 g.

Vor drei Tagen wurden N. cruralis und obturatorius des rechten Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die rechte Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome. 19 Stunden nach der Injektion des Giftes wurde Antitoxin 0.1 ccm in den rechten N. ischiadicus, und zwar 0.07 ccm in den N. tibialis, 0.03 in den N. peroneus injiziert.
3. Tag. Das rechte Hinterbein ist schwach gestreckt, das Hüftgelenk desselben steif.
4. Tag. Das rechte Knie- und Fußgelenk sind frei.
5. Tag. Das rechte Knie- und Fußgelenk sind wenig steif.
6. Tag. Die Steifigkeit der Gelenke hat zugenommen.
7. Tag. Schwache allgemeine Krämpfe.
8. Tag. do.
9. Tag. do.
11. Tag. do.
12. Tag. Keine allgemeinen Krämpfe mehr.
13. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

3. Kaninchen Nr. 78. Gewicht 1400 g.

Vor drei Tagen wurden N. cruralis und obturatorius des rechten Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie beim vorigen Kaninchen in die rechte Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome. 18 Stunden nach der Injektion des Giftes wurde Antitoxin 0.12 ccm in den rechten N. ischiadicus, und zwar 0.07 ccm in den N. tibialis, 0.03 ccm in den N. peroneus, 0.02 ccm in die Rami musculares für den M. biceps femoris eingespritzt. Außerdem wurde Antitoxin 0.05 ccm in die Randvene eines Ohres injiziert.

3. Tag. Das rechte Hinterbein nicht gestreckt, das Hüftgelenk desselben nur ein wenig steif. Sonst normal.
4. Tag. do.
5. Tag. do.
6. Tag. do.
7. Tag. do.
14. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

Tabelle X.

Kontrolltiere.

Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Menge des Giftes ccm	Zeitraum zwischen der Injektion des Giftes und des Serums	Menge des Tetanusserums Intraneural ccm	Intravenös ccm	Summe ccm	Ausgang	Bemerkungen
1.	1500	0.03	—	0	0	0	† am 7. Tage	Keine Antitoxinbehandlung
2.	1300	„	19 Std.	0	0.15	0.15	† am 9. Tage	Nur intravenöse Injektion des Serums
3.	1400	„	18 Std.	0	0.17	0.17	† am 6. Tage	do.
4.	1500	„	18 Std.	0	0.25	0.25	† am 13. Tage	do.
5.	1500	„	18 Std.	0	1.0	1.0	† am 14. Tage	do.
			Versuchstiere.[1]					
6.	1400	„	24 Std.	0.1	0	0.1	† am 12. Tage	Das Kaninchen war nicht voroperiert
7.	1300	„	20 Std.	0.1	0	0.1	† am 16. Tage	Nur intraneurale Injektion des Serums
8.	1500	„	19 Std.	0.1	0	0.1	blieb am Leben	do.
9.	1450	„	19 Std.	0.15	0.1	0.25	blieb am Leben	Intraneurale u. intravenöse Injektion des Serums
10.	1400	„	18 Std.	0.12	0.05	0.17	blieb am Leben	do.
11.	1400	„	18 Std	0.12	0.1	0.22	blieb am Leben	do.

[1]) Die intraneuralen Injektionen des Tetanusserums wurden bei dieser Serie in der Mitte des Oberschenkels ausgeführt.



4. Kaninchen Nr. 79. Gewicht 1450 g.

Vor einem Tage wurde N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.03 g festes Tetanusgift (T.B.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt.
2. Tag. Keine Symptome. 19 Stunden nach der Injektion des Giftes wurde Antitoxin 0.15 ccm in den linken N. ischiadicus, und zwar 0.07 ccm in den N. tibialis, 0.03 ccm in den N. peroneus, 0.05 ccm in die Rami musculares für den M. biceps femoris (davon ca. 0.03 ccm ausgeflossen) eingespritzt. Außerdem wurde Antitoxin 0.1 ccm in die Randvene eines Ohres eingespritzt.
3. Tag. Das linke Hinterbein ist ganz wenig gestreckt, das Hüftgelenk desselben steif, sonst frei.
4. Tag. do.
5. Tag. do.
6. Tag. Leichte allgemeine Krämpfe. Lokale Reflexsteigerung der linken Lendengegend. Das rechte Hinterbein ist normal.
7. Tag. do.
8. Tag. Keine allgemeinen Krämpfe mehr.
9. Tag. do.
10. Tag. Das linke Fußgelenk ist etwas steif.
11. Tag. do.
14. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben.

Wir können beim Durchsehen dieser Versuchsreihe gut beobachten, wie viel wirksamer die intraneurale Antitoxininjektion bei dem Tetanus ascendens als die subcutane Injektion war. Kontrolltiere, welche überhaupt kein Antitoxin erhielten, sind immer mit typischen Symptomen des Tetanus ascendens in 7 Tagen zugrunde gegangen. Diejenigen Kaninchen, welche nur intravenös mit Antitoxin behandelt wurden, konnten viel länger als das Kontrolltier ohne irgend eine Behandlung am Leben bleiben und der Verlauf war viel milder bei letzteren, wenn sie auch endlich an Tetanus zugrunde gegangen sind. Natürlich bin ich hier nicht in der Lage, die Wirksamkeit des intravenös injizierten Antitoxins genau beurteilen zu können, weil ich in dieser Versuchsreihe immer eine kleinere Menge desselben gebraucht habe, um nur Vergleiche der Wirksamkeit desselben bei dieser und intraneuraler Anwendungsweise deutlich zu machen. Hier ist nur die Differenz der beiden Applikationsweisen deutlich zu sehen. Ein Kaninchen (Nr. 8), welches nur intraneural mit kleiner Menge des Antitoxins behandelt wurde, und diejenigen (Nr. 9, 10, 11), welche kombiniert mit intraneutraler und intravenöser Injektion behandelt wurden, sind mit viel milderem Verlauf oder nur ganz minimalen Symptomen durchgekommen, selbst wenn die dabei gebrauchten Summen des Tetanusantitoxins ungefähr gleich oder viel geringer als dieselben bei den nur intravenös behandelten Vergleichstieren waren. Bei einem Kaninchen (Nr. 9), das nur intraneural eine kleine Menge des Serums



erhielt, ist der Tetanus sehr mild verlaufen, aber endlich ist dieses Tier zugrunde gegangen. Ein Kaninchen (Nr. 6), welches ausnahmsweise nicht wie die anderen Kaninchen vorbehandelt war und nur in den N. ischiadicus 0.1 ccm Antitoxin erhielt, ist an einem relativ heftigen Tetanus ascendens gestorben, wie es von vornherein zu erwarten ist, weil das in Unterschenkelmuskulaturen eingespritzte Tetanusgift nicht nur durch N. ischiadicus, sondern auch durch N. cruralis und obturatorius ins Rückenmark fortgeleitet wird.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe scheinen zu zeigen, daß man durch die intraneurale Injektion ein Kaninchen von Tetanus descendens retten kann, während man viel leichter dieses Ziel erreichen kann, wenn man das Tier kombiniert mit intraneuraler und intravenöser Injektion behandelt.

II. Serie.

In der ersten Serie habe ich untersucht, welche Wirkung das intraneural eingespritzte Tetanusheilserum auf den Verlauf des Tetanus ascendens ausübt, wenn es vor dem Ausbruch der Symptome, aber lange Zeit nach der Injektion des Giftes einverleibt wurde. In dieser Serie habe ich Versuche darüber angestellt, ob das nach dem Ausbruch der Tetanussymptome intraneural eingespritzte Antitoxin auf den Tetanus ascendens eine günstigere Wirkung ausübt als Serum, welches zu demselben Zeitpunkte subkutan oder intravenös eingespritzt wurde. Aus demselben Grunde wie bei der Serie I habe ich auch bei dieser Serie immer die voroperierten (Durchschneidung von N. cruralis und obturatorius) Kaninchen und eine ungefähr 2 fach letale Dosis des Giftes, welche bei der Injektion in die normale Unterschenkelmuskulatur bestimmt wurde, gebraucht. Schon 24 Stunden nach der Injektion des Giftes (T.P.) habe ich immer verminderte Beweglichkeit des betreffenden Hinterbeins und geringe Steifigkeit des gleichen Hüftgelenks gesehen. Ca. 40 Stunden nach der Injektion werden die Symptome sehr deutliche. Hier muß wieder betont werden, daß das Gift bei einem in dieser Weise behandelten Kaninchen schon ca. 40 Stunden nach der Injektion des Giftes (mindestens eine tödliche Dosis des Giftes) ins Rückenmark gelangt (s. Tabelle VIII). Zu dieser Zeit, also ca. 40 Stunden nach der Injektion des Giftes und ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Symptome, habe ich in den betreffenden N. ischiadicus eine kleine Menge des Serums eingespritzt. Als Injektionsstelle habe ich die proximal gelegene Partie des N. ischiadicus vorgezogen, um möglichst viel Antitoxin injizieren und dadurch auch bis es zum Rückenmark hineinpressen zu können. Für diesen Zweck habe ich unter der Äthernarkose einen Hautschnitt längs zwischen dem Sitzbeinhöcker und Trochanter major



gemacht, M. glutaeus maximus und eine untere Partie des Musculus glutaeus medius quer geschnitten, N. ischiadicus frei präpariert und in denselben, etwas unterhalb der Austrittsstelle aus der Incisura ischiadica, centripetal langsam aber fest 0.5 ccm bis 0.6 ccm Antitoxin, das teilweise zweifellos wieder ausfloß, eingespritzt. Die Wunde wurde mit Muskel- und Hautnaht verschlossen. In dieser Weise konnte ich ca. 0.5 ccm Antitoxin ohne große Schwierigkeit intraneural injizieren, während es sehr schwer war, in der Mitte des Oberschenkels kaum 0.15 ccm Antitoxin in den N. ischiadicus einzuspritzen. Bei Kontrolltieren habe ich in gleichem Zeitabschnitte, wie bei den Versuchstieren, vielfach größere Mengen des Antitoxins subcutan und intravenös eingespritzt, eventuell diese Behandlung an den folgenden Tagen wiederholt.

Kontrolltiere.

1. Kaninchen Nr. 82. Gewicht 1670 g.
(Intraneurale Injektion der sterilisierten physiologischen Kochsalzlösung.)

Zwei Tage vorher wurden N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) in 0.3 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst und davon 0.2 ccm in die linke Wadenmuskulatur, 0.1 ccm in die vorderen Muskeln des linken Unterschenkels eingespritzt (um 6 Uhr nachmittags.)
2. Tag. Abends (um 6 Uhr nachmittags). Das linke Hinterbein ist hinkend, das Hüftgelenk desselben wenig steif.
3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist stark gestreckt, das Hüftgelenk desselben steif, die anderen Gelenke noch frei. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion des Giftes, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Erscheinungen) wurde 0.6 ccm sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung in den linken N. ischiadicus eingespritzt.
4. Tag. Das linke Fußgelenk ist auch etwas steif, das linke Kniegelenk noch frei.
5. Tag. Beginnende allgemeine Krämpfe.
6. Tag. Die beiden Hinterbeine sind gestreckt. Das rechte Hüftgelenk ist auch steif. Die beiden Vorderbeine sind leicht gestreckt und etwas gelähmt. Keine Kieferstarre. Allgemeine Krämpfe.
7. Tag. do.
8. Tag. do.
9. Tag. Ganz leichte Kieferstarre. Nachmittags Tod.

2. Kaninchen Nr. 83. Gewicht 1700 g.
(Subkutane, intramuskuläre und intravenöse Injektion des Serums.)

Zehn Tage vorher wurden N. cruralis und N. obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt (um 6 Uhr nachmittags).



2. Tag. Um 6 Uhr nachmittags. Das linke Hinterbein hinkend, das linke Hüftgelenk wenig steif.
3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist gestreckt, das linke Hüftgelenk ist etwas steif, die anderen Gelenke sind noch frei. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion des Giftes, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Erscheinungen) wurde Antitoxin 1.5 ccm in die Randvene eines Ohres, 1.0 ccm in die linke Wadenmuskulatur und die vordere Muskulatur des linken Unterschenkels 1.5 ccm unter die Haut des Lendenteils injiziert.
4. Tag. Eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit.
5. Tag. Beginnende allgemeine Krämpfe.
6. Tag. Das linke Knie- und Fußgelenk noch fast frei, die beiden Hinterbeine sind gestreckt, das rechte Hüftgelenk ist auch etwas steif. Das Tier ist nicht munter. Allgemeine Krämpfe.
7. Tag. do. Ein leichter Pleurosthotonus, konkav nach links. Keine Kieferstarre.
8. Tag. Ganz leichte Kieferstarre. Das rechte Vorderbein ist schwach, das Schultergelenk desselben etwas steif.
9. Tag. do.
10. Tag. Tod gefunden.

3. Kaninchen Nr. 84. Gewicht 1700 g.
(Subcutane, intramuskuläre und intravenöse Injektion des Antitoxins.)

Einen Tag vorher wurden N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) wurde wie beim vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt (um 6 Uhr nachmittags).
2. Tag. Abends (um 6 Uhr nachmittags). Das linke Hinterbein ist hinkend. Eine leichte Steifigkeit des linken Hüftgelenks.
3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist gestreckt, das Hüftgelenk desselben ist sehr steif, die anderen Gelenke sind noch frei. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion des Giftes, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Tetanuserscheinungen) wurde Antitoxin 2 ccm in die Randvene eines Ohres, 1 ccm in die linke Unterschenkelmuskulatur, 1 ccm unter die Haut am Lendenteil eingespritzt.
4. Tag. Das linke Knie- und Fußgelenk sind noch frei. Eine leichte lokale, erhöhte Reflexerregbarkeit des linken Hinterbeins. Antitoxin 1 ccm in die Randvene eines Ohres injiziert.
5. Tag. Beginnende allgemeine Krämpfe. Antitoxin 1 ccm intravenös eingespritzt.
6. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist auch etwas steif. Ein leichter Pleurosthotonus, konkav nach links. Antitoxin 1 ccm intravenös eingespritzt.
7. Tag. do. Sehr abgemagert (1500 g). Antitoxin 1 ccm unter die Haut des Lendenteils eingespritzt.
8. Tag. do. Allgemeine Krämpfe wurden sehr schwächer und seltener.
9. Tag. do. Keine allgemeine Krämpfe mehr. Lokale erhöhte Reflexerregbarkeit noch vorhanden.



10. Tag. do.
11. Tag. do.
13. Tag. Stark abgemagert (1200 g).
15. Tag. do.
17. Tag. Tod gefunden.

4. Kaninchen Nr. 85. Gewicht 1600 g.
(Subcutane, intramuskuläre und intravenöse Injektion des Antitoxins.)

Einen Tag vorher wurden N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt (abends um 6 Uhr).
2. Tag. Abends (um 6 Uhr nachmittags). Das linke Hinterbein ist hinkend, das Hüftgelenk desselben etwas steif.
3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist stark gestreckt, das Hüftgelenk desselben ist steif, die zwei anderen Gelenke sind auch minimal steif. Eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Tetanuserscheinungen) wurde Antitoxin 2 ccm in die Randvene eines Ohres, 1.5 ccm in die linke Unterschenkelmuskulatur, 1.5 ccm unter die Haut des Lendenteils eingespritzt.
4. Tag. do. Antitoxin 1 ccm intravenös, 1 ccm subcutan eingespritzt.
5. Tag. Lokale erhöhte Reflexerregbarkeit ist etwas erleichtert. Antitoxin 1 ccm intravenös, 1 ccm subcutan eingespritzt.
6. Tag. Beginnende allgemeine Krämpfe. Das linke Fußgelenk ist noch nicht deutlich steif. Antitoxin 1 ccm intravenös, 1 ccm subcutan eingespritzt.
7. Tag. Allgemeine Krämpfe. Antitoxin 2 ccm subcutan eingespritzt.
8. Tag. Das rechte Hüftgelenk ist auch etwas steif.
9. Tag. Eine leichte Kieferstarre.
10. Tag. do.
11. Tag. Allgemeine Krämpfe wurden seltener.
12. Tag. do. Keine allgemeine Krämpfe mehr. Stark abgemagert (1200 g).
13. Tag. Tod gefunden.

Versuchstiere.

1. Kaninchen Nr. 86. Gewicht 1500 g.
(Intraneurale, subcutane, intramuskuläre und intravenöse Injektion des Antitoxins.)

Zehn Tage vorher wurden N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt (abends um 6 Uhr).
2. Tag. Abends (um 6 Uhr nachmittags). Das linke Hinterbein ist etwas hinkend, das Hüftgelenk desselben wenig steif.
3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist gestreckt, das Hüftgelenk desselben sehr steif, das linke Knie- und Fußgelenk sind noch frei. Eine



leichte lokale, erhöhte Reflexerregbarkeit. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion des Giftes, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Tetanussymptome) wurde Antitoxin 0.5 ccm (teilweise ausgeflossen) in den linken N. ischiadicus, 1 ccm in die Randvene eines Ohres, 1 ccm in die linke Unterschenkelmuskulatur, 1 ccm unter die Haut des Lendenteils eingespritzt.

4. Tag. do.

5. Tag. Das linke Hüftgelenk noch steif, das linke Knie- und Fußgelenk sind frei. Lokale Reflexerregbarkeit ist etwas vermindert. Keine allgemeine Krämpfe.

6. Tag. Das linke Fuß- und Kniegelenk sind minimal steif.

7. Tag. do.

10. Tag. do.

14. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben. Die Steifigkeit des linken Hüftgelenks blieb ungeheilt.

2. Kaninchen Nr. 87. Gewicht 1700 g.
(Intraneurale und intravenöse Injektion des Antitoxins.)

Zwei Tage vorher wurden N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt (abends um 6 Uhr).

2. Tag. Abends (um 6 Uhr nachmittags). Das linke Hinterbein ist hinkend, das Hüftgelenk desselben etwas steif.

3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist stark gestreckt, das Hüftgelenk desselben ist sehr steif, aber die zwei anderen Gelenke noch frei. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion des Giftes, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Tetanussymptome) wurde Antitoxin 0.5 ccm in den linken N. ischiadicus, 7 ccm in die Randvene eines Ohres eingespritzt.

4. Tag. Das linke Hüftgelenk ist sehr steif, sonst frei.

5. Tag. Keine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit.

6. Tag. do.

7. Tag Keine allgemeine Krämpfe.

8. Tag. do.

10. Tag. do.

14. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben, die Steifigkeit des linken Hüftgelenks blieb ungeheilt.

3. Kaninchen Nr. 88. Gewicht 1650 g.
(Intraneurale Injektion.)

Drei Tage vorher wurden N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanustoxin (T.P.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt (um 6 Uhr nachmittags).

2. Tag. Abends um 6 Uhr. Das linke Hinterbein hinkend, das Hüftgelenk desselben steif.



3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist gestreckt, das linke Hüftgelenk ist sehr steif, das linke Fußgelenk ist etwas steif, das linke Kniegelenk frei. Eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion des Giftes, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Erscheinungen) wurde Antitoxin 0.6 ccm (etwas ausgeflossen) in den linken N. ischiadicus eingespritzt.

4. Tag. Das linke Fußgelenk ist ganz schlaff, keine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit mehr. Das linke Hüftgelenk ist noch steif.

5. Tag. do.

6. Tag. Das rechte Hinterbein und die beiden Vorderbeine sind etwas gelähmt und leicht gestreckt. Leichte Kieferstarre.

7. Tag. Das Kaninchen kann wegen der Kieferstarre wenig fressen.

8. Tag. do.

9. Tag. do.

10. Tag. Keine Kieferstarre mehr. Die drei Extremitäten, außer dem injizierten Hinterbein, sind wieder normal.

11. Tag. do.

14. Tag. do. Das Kaninchen blieb dauernd am Leben. Das linke Hüftgelenk blieb immer etwas steif.

4. Kaninchen Nr. 89. Gewicht 1600 g.
(Intraneurale Injektion.)

Einen Tag vorher wurden N. cruralis und obturatorius des linken Hinterbeins hoch durchschnitten.

1. Tag. 0.01 g festes Tetanusgift (T.P.) wurde wie bei dem vorigen Kaninchen in die linke Unterschenkelmuskulatur eingespritzt (um 6 Uhr nachmittags).

2. Tag. Abends um 6 Uhr. Das linke Hinterbein ist hinkend, das Hüftgelenk desselben wenig steif.

3. Tag. Morgens. Das linke Hinterbein ist stark gestreckt, das linke Hüftgelenk ist steif, das linke Fußgelenk ist auch etwas steif, das linke Kniegelenk frei. Eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit. Um 11 Uhr vormittags (41 Stunden nach der Injektion, ca. 17 Stunden nach dem Ausbruch der ersten Symptome) wurde Antitoxin 0.6 ccm (teilweise ausgeflossen) in den linken N. ischiadicus injiziert.

4. Tag. Das linke Hüftgelenk ist noch etwas steif, das linke Knie- und Fußgelenk schlaff, keine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit mehr.

5. Tag. do. Keine allgemeinen Krämpfe.

6. Tag. do.

7. Tag. do.

8. Tag. do.

14. Tag. do. Das Kaninchen blieb ganz munter und am Leben. Das linke Hüftgelenk blieb noch ein wenig steif. Sonst normal.

In dieser Versuchsreihe blieben nur diejenigen Kaninchen, welche mit intraneuraler Injektion des Antitoxins behandelt wurden, am Leben,



Tabelle XI.

Kontrolltiere.

Nr.	Gewicht des Kaninchens	Menge des injiziert. Giftes	Zeitraum zwischen der Injektion des Toxins und Antitoxins	Lokale Symptome	Antitoxin am 3. Tage				Antitoxin an den folgenden Tagen				Summe	Ausgang
					Intraneural	Intravenös	Intramuskul.	Subkutan	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag		
	g	g			ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	
1.	1670	0.01	41 Stunden	deutlich	0.6 Na-Cl-Lösung	0	0	0	0	0	0	0	0	† am 9. Tage
2.	1700	„	do.	do.	0	1.5	1	1.5	0	0	0	0	4	† am 10. Tage
3.	1700	„	do.	do.	0	0	1	1	intraven. 1	intraven. 1	intraven. 1	subcut. 1	8	† am 17. Tage
4.	1600	„	do.	do.	0	0	1.5	1.5	intraven. 1 subcut. 1	intraven. 1 subcut. 1	intraven. 1 subcut. 1	subcut. 2	13	† am 14. Tage
							Versuchstiere.							
5.	1500	„	do.	do.	0.5	1	1	1	0	0	0	0	3.5	Blieb am Leben
6.	1700	„	do.	do.	0.5	1	0	0	0	0	0	0	1.5	Blieb am Leben
7.	1650	„	do.	do.	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0.6	Blieb am Leben
8.	1600	„	do.	do.	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0.6	Blieb am Leben

während die in anderer Weise behandelten ausnahmslos zugrunde gingen, obwohl bei ihnen der Tetanus einen milderen Verlauf als bei den gar nicht mit Antitoxin behandelten Kaninchen nahm. Außerdem sieht man einen großen Unterschied in der Menge des angewandten Antitoxins. Bei der intraneuralen Injektion genügten 0,6 ccm des Antitoxins schon, ein Kaninchen von einem seit 17 Stunden bestehenden Tetanus ascendens zu retten, und bei den anderen Applikationsweisen (intravenös, subkutan, intramuskulär) war dasselbe Quantum des Antitoxins dazu nicht im Stande, obgleich dabei eine relativ größere Menge des Antitoxins (4—13 ccm; also 7—20 mal mehr als dasselbe bei der ersteren) angewendet wurde. Dasjenige Kaninchen, welches nur mit physiologischer Kochsalzlösung intraneural behandelt wurde, ging unter den typischen Symptomen des Tetanus ascendens am 9. Tag zugrunde. Der Verlauf war bei diesem Kaninchen etwas milder als bei dem unbehandelten und es blieb ca. 2 Tage länger leben, was vielleicht dadurch zu erklären ist, daß das schon in das Rückenmark gelangte Gift durch die Kochsalzlösung verdünnt wurde und daß die weitere Fortleitung desselben im Rückenmark auch bis zu einem gewissen Grade gestört wurde.

Aus den oben erwähnten Tatsachen kann man wohl schließen, daß die endoneurale Methode in meinen Versuchen bei Tetanus ascendens den besten Erfolg unter den von mir probierten Applikationsweisen gehabt hat. Natürlich beschränkt sich die Wirksamkeit der intraneuralen Methode auf die Injektionsstelle und die injizierte Menge des Antitoxins. Um die Wirksamkeit dieser Methode zu steigern, muß man darnach streben, nicht nur das in den peripherischen Nerven noch vorhandene oder später in denselben zugeführte Gift unschädlich zu machen, sondern das Antitoxin auch auf das schon bis ins Rückenmark fortgeleitete, freie oder verankerte Gift seine neutralisierende Wirkung ausüben zu lassen, indem man als Injektionsstelle eine möglichst zentral gelegene Partie des Nervenstammes wählt und von hier zentripetal eine möglichst große Menge des Antitoxins sorgfältig in das Nervenparenchym hineinschiebt. Dieser theoretische Schluß wurde in der Tat in der ersten und zweiten Versuchsreihe bestätigt. Bei der ersten Reihe habe ich die Injektion in die mehr peripherische Partie (in der Mitte des Unterschenkels) des Nervenstammes vorgenommen, und dementsprechend konnte nur eine geringe Menge des Antitoxins eingespritzt werden. Bei der zweiten Reihe habe ich als Injektionsstelle eine möglichst zentrale Partie des Nervenstammes vorgezogen und konnte dadurch eine relativ größere Menge Serum nach dem Rückenmark zu injizieren. Die guten Erfolge bei der zweiten Serie müssen ganz und gar dieser Injektionsmethode verdankt werden.



Was den Einfluß des intraneural eingespritzten Antitoxins auf den schon bestehenden lokalen Tetanus betrifft, so habe ich beobachtet, daß die Steifigkeit des Knie- und Fußgelenkes und die erhöhte Reflexerregbarkeit des betreffenden Hinterbeins nach der Behandlung verschwand, während die zuerst auftretende Steifigkeit des Hüftgelenkes nicht genügend davon beeinflußt wurde. Gewöhnlich ließ diese Methode eine Schwäche des operierten Beines zurück, welche auch bei den nicht behandelten Tieren immer in stärkerem Grad zum Vorschein kommt.

Nach den Experimenten muß man ferner auch einen günstigen Einfluß des intravenös, intramuskulär oder subcutan eingespritzten Antitoxins auf den Verlauf des Tetanus annehmen. Dasselbe kann wahrscheinlich nicht nur das noch frei im Blut oder in geimpften Partien vorhandene Gift neutralisieren, sondern auch auf das schon in peripherischen Nerven oder im Rückenmark resorbierte Gift seine Wirkung ausüben, wenn es in genügender Menge einverleibt wurde. In meinen Versuchen haben die auf diese Weise behandelten Kaninchen leichteren Tetanus bekommen wie diejenigen, welche entweder gar nicht mit Serum behandelt wurden oder 1—2 Tage nach der Injektion des Giftes enerviert wurden.

Also kann man wohl von den Ergebnissen dieser Versuche die folgenden Schlüsse ziehen:

1. Die endoneurale Injektion des Antitoxins ist bei Tetanus ascendens eine sichere Methode, um ein Tier vom Tode zu retten, wenn das Antitoxin nicht später als 17 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome gegeben wurde.

2. Der Wert der subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Injektion des Antitoxins beim Tetanus ascendens ist geringer als die endoneurale Methode. Man kann nur schwer oder gar nicht mit den anderen Methoden ein Tier von einem schon lange bestehenden Tetanus ascendens erretten.

3. Der Einfluß des intraneural eingespritzten Antitoxins auf den schon bestehenden lokalen Tetanus ist nicht völlig befriedigend. Es hinterläßt fast immer eine Schwäche des operierten Hinterbeins.

Hier ist zu betonen, daß meine Versuche bei Kaninchen, die zweifellos weniger empfindlich für Tetanus wie Menschen sind, mit Tetanusgift angestellt wurden. Aber trotzdem können wir prinzipiell diese Schlußfolgerungen auch für die Menschen zulassen. Ich möchte mich jetzt zu intraneural behandelten Tetanusfällen beim Menschen wenden, welche ich aus der Literatur gesammelt habe.



Die durch intraneurale Injektion des Antitoxins behandelten Tetanusfälle des Menschen.

Seitdem KÜSTER zum erstenmal im Jahre 1902 auf Grund der von MEYER und RANSOM festgestellten Nervenleitungstheorie bei einem Patienten mit gutem Erfolge die intraneurale Einverleibung des Tetanusserums ausführte, wurde diese Methode bisher nur von relativ wenigen Chirurgen versucht. Ich konnte nur 12 Fälle, welche mit genauer Beschreibung des Verlaufes veröffentlicht wurden, in der Literatur finden.

1. KÜSTER's erster Fall (1902).

Ein Laboratoriumsdiener. Am 7. Tage nach der Verletzung der rechten Hohlhand durch die Glasscherben eines mit virulenter Tetanusbouillonkultur gefüllten Glaskolbens traten heftige Schmerzen im rechten Arm nebst Spannungsgefühl in der Muskulatur, des rechten Armes und der rechten Halsseite ein. Mehrere subcutane Antitoxineinspritzungen, davon die erste $2^1/_2$ Stunden nach der Verletzung, blieben erfolglos. Am 8. Tag traten leichte Kieferstarre sowie Schluckbeschwerden auf. Sofort wird intraneural Antitoxin in die Nervenstämme des rechten Armes injiziert. Wenige Stunden nach der Operation ändert sich das Krankheitsbild, insbesondere die schmerzhafte Muskelstarre, alle Starrkrampfsymptome gehen in kurzer Zeit vorüber. In diesem Fall blieb nach der Heilung des Tetanus eine langdauernde Myositis mit nachfolgender Muskelatrophie und Gelenksteifigkeit zurück, welche wohl mit den intraneuralen Injektionen des Antitoxins im Zusammenhang steht.

2. ROGER's Fall (1904).

11jähriger Knabe. Verletzung an der Fußsohle. Tetanusbazillen wurden in der Wunde nachgewiesen. 8 Tage nach der Verletzung wurden etwa 2 ccm Antitoxin in die N. cruralis und N. ischiadicus injiziert, darauf subdurale Infusion von etwa 5 ccm Antitoxin. Am nächsten Tage Wiederholung der Duralinfusion des Antitoxins. Darauf bedeutende Besserung des Gesamtzustandes in wenigen Stunden. Am nächsten Tage Wiederholung der Duralinfusion; darauf in wenigen Tagen vollständige Wiederherstellung. (Bei diesem Fall scheint ein lokaler Tetanus gefehlt zu haben.)

3. SCHLEY's Fall (1904).

5jähriger Knabe. 7 Tage nach der Verletzung (Holzsplitterverletzung an der Außenseite des rechten Knies) Trismus und Tetanus. Schwerer Verlauf. Subcutane, intraneurale und intraspinale Injektion von Antitoxin. Die Injektionsstellen an den N. cruralis und N. ischiadicus wurden offen gelassen und mit in Serum getränkter Gaze verbunden. Außerdem zeitweise Chloroforminhalation, Chloral- und Bromkaliumbehandlung. Heilung. (Bei diesem Fall fehlte lokaler Tetanus.)

4. CLAIRMONT's Fall (1905).

(Eine modifizierte Methode. Amputation und intraneurale Injektion.)

Ein 11jähriger Junge. Am Morgen des 6. Tages nach der Verletzung (einer komplizierten Fraktur des rechten Vorderarmes) klagte der Patient über



zeitweilige krampfartige Schmerzen im verletzten Arme, dann zeigten sich tonische Krämpfe desselben, keine Kieferstarre, das Gesicht aber krampfhaft verzerrt. Später tonische Krämpfe des rechten Beines und der Rückenmuskeln. Subcutane Injektion (100 A.E. Antitoxin), Amputation des gebrochenen Armes und Injektion des Antitoxins (ca. 70 A.E.) in die drei großen Nervenstämme des Stumpfes. Von der 7. Stunde an nach der Operation leichte Besserung. An den folgenden Tagen bedeutende Besserung, die Krämpfe verschwanden vollständig am neunten Tage nach Ausbruch des Tetanus. Vom 4.—8. Krankheitstag täglich je 20 A.E. Antitoxin subcutan.

Die Krämpfe in dem Amputationsstumpfe traten nach der endoneuralen Injektion gegenüber anderen Muskelgruppen zunächst entschieden in den Hintergrund. Erst mit dem Abklingen des Tetanus wurden sie wieder deutlicher und verschwanden zuletzt.

5. Hofmann's erster Fall (1905).

30 Jahre. 7 Tage nach der Verletzung (komplizierten Frakturen beider Vorderarmknochen links) anfallsweise krampfartige Zuckungen im linken Arm, die immer häufiger wurden. An den folgenden Tagen Trismus und leichte Starre der Rückenmuskeln. Am 7. Krankheitstag (Eintritt ins Spital). Der linke Arm sehr steif, eine lokale erhöhte Reflexerregbarkeit desselben. Starke Kieferstarre. Anfallsweise auftretende Kontrakturen der Rücken- und Nackenmuskulatur. Sonst frei. Subcutane Injektion (100 A.E.). Am 8. Krankheitstag Opisthotonus. Subcutane Injektion (100 A.E.). Am 9. Krankheitstag Zunahme der Krämpfe. Intraneurale Injektion von 10 ccm Antitoxin in die N. ulnaris, N. medianus und N. radialis desselben Armes. Am 10. Krankheitstag deutliche Besserung. Die Intensität der Muskelstarre im linken Arm hat bedeutend nachgelassen, die Bauchspannung und Kieferstarre auch erleichtert. Subkutane Injektion (100 A.E.). Am 11.—16. Krankheitstag Verschlechterung. Täglich subcutane Injektion des Antitoxins. Am 17. Krankheitstag Tod.

6. Hofmann's zweiter Fall (1905).

48jähriger Mann. 6 Tage nach der Verletzung (einer Schnittwunde an der linken großen Zehe) Kieferstarre und heftige Schmerzen im Rücken und dem linken Oberschenkel. Am 3. Krankheitstag (Eintritt ins Spital) Tonische Kontraktur der Muskulatur des linken Beins, harte Bauch- und Rückenmuskulatur. Kieferstarre. Häufige Krampfanfälle. Duralinfusion von 20 ccm (100 A.E.) Antitoxin. Subcutane Injektion (100 A.E.). Wunde exzidiert. Am 4. Krankheitstag subcutane Injektion (20 ccm). Am 5. Krankheitstag keine Besserung. Duralinfusion (20 ccm), intraneurale Injektion (20 ccm) in den N. ischiadicus des betreffenden Beines. Am 7. Krankheitstag subkutane Injektion (10 ccm). Am 8. Krankheitstag deutliche Besserung. Am 9. Krankheitstag Duralinfusion (20 ccm). Am 10. Tag Besserung. — Am 40. Krankheitstag vollständige Heilung (außer dem Antitoxin wurden Morphium und Chloralhydrat angewendet).

Man hat niemals irgend eine auf die Duralinfusion oder die endoneurale Injektion zu beziehende Beschwerde beobachtet.



7. Hofmann's dritter Fall (1905).

47 jähriger Mann. Am 4. Tag nach der Operation (Amputation des linken Armes) bekam er leichte Kieferstarre. Subcutane Injektion von 10 ccm (50 A.E.) Antitoxin. Am 5. Krankheitstag Trismus, Duralinfusion (20 ccm). Injektion von 20 ccm Serum in den linken N. medianus, ulnaris und radialis. Am 6. Krankheitstag subcutane Injektion (20 ccm). Am 7. Krankheitstag subcutane Injektion. Am 8. Krankheitstag Duralinfusion (20 ccm).

An folgenden Tagen verschlechterte sich das allgemeine Befinden des hochgradig anämischen Kranken immer mehr und am 11. Tage trat der Tod ein. (Bei diesem Fall fehlte lokaler Tetanus.)

8. Mangoldt's Fall (1906).

Ein 16 jähriger Junge. Nach der Verletzung (Quetschwunden der Zehen der beiden Füße, Inkubationsdauer ungenau) tritt Trismus auf, harte Bauchmuskeln. Am 2. Krankheitstag Amputation der verwundeten, entzündeten Zehen. Injektion von 20 ccm Antitoxin in den rechten N. ischiadicus. — Keine Besserung. Nackenstarre, Opisthotonus, tonischer Krampf der Gesichtsmuskulatur, Starre der Extremitäten. — Am 11. Krankheitstag Injektion von 30 ccm Antitoxin in den linken N. ischiadicus. Am 13. Krankheitstag intraneurale Injektion von 20 ccm in den rechten N. ischiadicus. Außerdem manchmal subcutane Injektionen von Antitoxin. — Allmähliche Heilung.

Es blieben nicht die geringsten Lähmungen in den beiden Beinen zurück, und der Patient ging so gut, wie zuvor. (Bei diesem Fall fehlte lokaler Tetanus.)

9. Küster's zweiter Fall (1906).

28 jähriger Mann. Am 13. Tag nach der Verletzung (einer umfangreichen Rißquetschwunde am linken Knie) bekam er Trismus, der an den folgenden Tagen allmählich zugenommen hat. Am 2. Krankheitstag waren die Bewegungen des linken Beines schmerzhaft, beim Aufheben traten leichte Zuckungen ein. 100 I.E. Antitoxin in den rechten Oberschenkel. Am 3. Krankheitstag keine Besserung. 100 I.E. des Antitoxins subcutan. Am 4. Krankheitstag Krampfanfälle im Bein heftiger, Bauch- und Nackenmuskulatur frei. Am 5. Krankheitstag hat Trismus zugenommen. Intraneurale Injektion von 20 I.E. des Antitoxins in den linken N. ischiadicus. 6 Stunden nach der Injektion Trismus gebessert. Am 6. Krankheitstag viele Krampfanfälle im linken Hinterbein. Am 7. und 8. Krankheitstag subcutane Injektion von 100 I.E. — Nunmehr allmähliche Besserung. Die Krampfanfälle im linken Bein blieben am 28. Krankheitstag vollständig aus.

Funktionsstörungen, die auf die intraneurale Injektion zurückzuführen sind, waren nicht zu sehen.

10. Mandry's erster Fall (1907).

Eine 34 jährige Frau. Am 9. Tage nach der Verletzung (einem komplizierten Bruch des rechten Vorderarmes) leichter Trismus und Schluckbeschwerden. Am 2. Krankheitstag subcutane Injektion von 100 A.E. Antitoxin. Nackenstarre. Injektion von 100 A.E. Antitoxin in die Nerven (Achselhöhle) und



den Plexus brachialis (Fossa supraclavicularis) des verletzten Armes. Am 3. Krankheitstag Trismus etwas gebessert. Subcutane Injektion (100 A.E.). Am 4. Krankheitstag allgemeine Krämpfe. Extus letalis. (Bei diesem Fall fehlte lokaler Tetanus.)

Tabelle XII.

Nr.	Autor	Lokaler Tetanus	Wieviel Tage nach der Verletzung resp. Operation trat Trismus auf?	Anwendung des Antitoxins	Ausgang	Bemerkungen
1.	Küster I. Fall (1902)	+ Arm	am 8. Tage	intraneural subcutan	Heilung	Die intraneurale Injektion ließ eine langdauernde Myositis mit nachfolgender Muskelatrophie zurück
2.	Rogers (1904)	— ?	?	intraneural subdural	Heilung	
3.	Schley (1904)	—	am 7. Tage	intraneural subcutan subdural	Heilung	
4.	Clairmont (1905)	+ Arm	am 6. Tage	intraneural subcutan	Heilung	Von dem Amputationsstumpfe intraneural eingespritzt
5.	Hofmann I. Fall (1905)	+ Arm	am 9. Tage	intraneural subcutan	Tod	
6.	Hofmann II. Fall (1905)	+ Bein	am 6. Tage	intraneural subcutan subdural	Heilung	Keine Störungen nach der endoneuralen Injektion
7.	Hofmann III. Fall (1905)	—	am 4. Tage	do.	Tod	
8.	Mangoldt (1906)	—	Seit langer Zeit hatte er Wunde Inkubation (?)	intraneural subcutan	Heilung	Keine Störungen nach der intraneuralen Injektion
9.	Küster II. Fall (1906)	+ Bein	am 13. Tage	do.	Heilung	do.
10.	Mandry I. Fall (1907)	—	am 9. Tage	do.	Tod	
11.	Mandry II. Fall (1907)	—	am 8. Tage	intraneural subcutan subdural	Tod	Von dem Amputationsstumpfe intraneural eingespritzt
12.	Tilmann (1907)	—	am 10. Tage	intraneural subdural	Heilung	



11. Mandry's zweiter Fall (1907).

Am 8. Tag nach der Verletzung (einer starken Quetschwunde des rechten Fußes) leichte Kiefer- und Nackenstarre. Abends Duralinfusion von 50 A.E. Antitoxin. Amputation des rechten Unterschenkels und Injektion von 50 A.E. Serum in die Nervenquerschnitte. Am 2. Krankheitstag Verschlimmerung der Symptome. Allgemeine Krämpfe. Subcutane Injektion von 100 A.E. Antitoxin. Am 3. Krankheitstag Exitus letalis. (Bei diesem Fall fehlte lokaler Tetanus.)

12. Tilmann's Fall (1907).

Ein 17jähriger Junge. 10 Tage nach der Verletzung (einer Rißquetschwunde am rechten Knie) entwickelte sich bei ihm ein mittelschwerer Tetanus, der sich auf die Kopf-, Hals- und Rumpfmuskeln beschränkte. Duralinfusion (10 ccm) und intraneurale Injektion (10 ccm) in den N. ischiadicus. Am 2. Krankheitstag intraneurale Injektion (12 ccm) des Antitoxins in den linken N. ischiadicus. Am 3. Krankheitstag subcutan (20 ccm). Heilung. (Bei diesem Falle fehlte lokaler Tetanus.)

Außerdem hat Kocher einen Tetanusfall durch diese Methode mit Erfolg behandelt und Rogers über 7 Fälle (1905) von Tetanus berichtet, in denen die Antitoxininjektion endoneural, in die Cauda equina und in das Dorsal- bezw. Cervicalmark zur Anwendung kam. 4 unter 7 Fällen sind geheilt.[1])

Die hier genauer mitgeteilten 12 Fälle, welche intraneural mit Antitoxin behandelt wurden, sind der beobachteten Form des Tetanus nach sowie bezüglich der Schwere der Krankheit und Behandlungsweise sehr verschieden. 6 unter den 12 Fällen wurden kombiniert mit subcutaner Injektion, 2 Fälle darunter mit subduraler Infusion und 4 darunter mit subcutanen und subduralen Injektionen behandelt. 5 unter den 12 Fällen gehören dem Tetanus descendens und die übrigen 7 Fälle dem gemischten Typus des Tetanus ascendens und descendens an. Bei 8 Fällen trat der Trismus innerhalb von 10 Tagen nach der Verletzung resp. Operation auf, bei 3 Fällen nach dem Ablauf von 10 Tagen und bei einem Fall fehlt mir eine genaue Angabe.

Unter den 12 Fällen sind 4 gestorben = 33 Proz. Mortalität. Unter 8 Fällen mit kürzerer als 10tägiger Inkubation sind 4 gestorben = 50 Proz. Mortalität (nach Köhler 43.8 Proz., nach Pfeiffer 59.3 Proz. Mortalität bei den subcutanen und intravenösen Injektionen). Die 3 Fälle mit länger als 10 Tage dauernder Inkubationszeit sind sämtlich geheilt (nach Köhler 18.5 Proz., nach Pfeiffer 24.5 Proz. Mortalität bei den subcutanen und intravenösen Injektionen). Es ist nicht möglich, von diesen so verschiedenartigen Fällen bindende allgemeine Schluß-

[1]) Das Original der Arbeit stand mir nicht zur Verfügung.

folgerungen für die Wirksamkeit des intraneural eingespritzten Antitoxins zu ziehen. Aber wenn man einmal diese Fälle einzeln sich genauer durchsieht, so bemerkt man leicht, wie eine günstige Einwirkung das intraneural eingespritzte Antitoxin auf den lokalen Tetanus ausübte. Küster (Nr. 1) hat „wenige Stunden nach der Injektion eine vollständige Änderung des Krankheitsbildes, insbesondere der schmerzhaften Muskelstarre" beobachtet, Clairmont (Nr. 4) sah, daß die Krämpfe in dem Amputationsstumpfe nach der endoneuralen Injektion gegenüber anderen Muskelgruppen zunächst entschieden in den Hintergrund traten. und Hofmann wies (Nr. 5) auch darauf hin, daß die lokale Muskelstarre nach der Injektion des Antitoxins bedeutend nachläßt, wenn sie auch nachher wieder heftiger wird. Diese Tatsachen stimmen mit meinen Beobachtungen bei Kaninchen überein.

Wir können ferner aus den mitgeteilten Fällen ersehen, daß die intraneurale Injektion bei der gemischten Form des Tetanus einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit ausgeübt hat. Küster hat bei seinen zwei Fällen kurze Zeit nach der Injektion Besserung des Trismus resp. der Erscheinungen an Hals und Nacken beobachtet. Hofmann hat dieselbe Erfahrung bei seinen zwei Fällen gemacht. Nur einer von den 5 Fällen mit gemischter Form des Tetanus, welcher erst am 9. Krankheitstage mit Antitoxin intraneural behandelt wurde, ist gestorben = 20 Proz. Mortalität, trotzdem 4 Fälle darunter dem schweren Tetanus mit kürzerer als 10tägiger Inkubation angehören. Das gute Resultat ist von vornherein, wenn man die Theorie von der Leitung des Toxins durch die Nerven annimmt, zu erwarten, weil das intraneural eingespritzte Antitoxin nicht nur in den Nerven etwa vorhandenes, sondern auch ins Rückenmark gelangendes Gift neutralisieren kann. Die intraneurale Applikation des Antitoxins ist besonders dann anzuwenden, wenn die Infektionsstelle sich an den Vorderextremitäten befindet, weil das von den Nerven der Vorderextremität resorbierte Gift rasch an die lebenswichtigen Zentren im Rückenmark und in der Medulla oblongata gelangen und lebensbedrohende Symptome erzeugen kann, wie wir in den Fällen von Küster, Hofmann u. a. beobachten können. Die Versuche an Kaninchen sprechen durchaus zu Gunsten des Gesagten.

Kaninchen Nr. 90. Gewicht 1850 g.

1. Tag. 0.002 g [1]) festes Tetanusgift (T.P.) wurde in die linke Vorderarmmuskulatur eingespritzt.

2. Tag. Das linke Ellbogengelenk ist steif.

[1]) Diese Dosis ist diejenige, welche bei der Injektion in die Unterschenkelmuskulatur nur einen lokalen Tetanus des eingespritzten Beins erzeugen kann.

3. Tag. Leichte Kieferstarre. Das linke Vorderbein ist gestreckt, das Schulter- und Ellbogengelenk sehr steif.
4. Tag. Die Kieferstarre zugenommen. Leichte erhöhte Reflexerregbarkeit des linken Vorderbeins.
5. Tag. Der Hals biegt nach links. Das Kaninchen kann nur wenig fressen.
6. Tag. do.
7. Tag. Hals steif.
8. Tag. Kieferstarre ist sehr erleichtert. Das Kaninchen kann wieder gut fressen. Das Kaninchen blieb am Leben.

Eine relativ sehr geringe Menge des Giftes, das im Bereich der Nerven der vorderen Extremität eingespritzt wurde, hat bei diesem Kaninchen ziemlich erhebliche Kieferstarre und Starre der Halsmuskulatur erzeugen können.

Bei Tetanus descendens hat natürlich die intraneurale Antitoxininjektion keinen Wert, abgesehen von der prophylaktischen Bedeutung. Prophylaktisch kann man bei jedem Fall diese Methode anwenden, wo die Injektionsstelle bekannt ist und besonders, wo dieselbe in der Nähe der Muskelgewebe sich befindet.

Ohne Zweifel kann das mit starkem Druck in die Nervenstämme eingespritzte Serum die letzteren mechanisch beeinträchtigen. Aber wir wissen durch die Beobachtungen von Hofmann, Küster, Mangoldt und Mandry u. a., daß die intraneurale Injektion des Serums später dauernde Funktionsstörungen der betreffenden Nerven nicht verursacht. Nur bei einem Fall (Küster's erster Fall) wurde eine langdauernde Myositis mit nachfolgender Muskelatrophie und Gelenksteifigkeit des behandelten Armes beobachtet, welche nach dem Autor teils gewiß als eine Nachkrankheit des Tetanus betrachtet, teils auf die durch Antitoxininjektion erzeugte Schädigung des Nervensystems zurückgeführt werden mußte. Nach Küster sind schlimme Nebenwirkungen des in dieser Weise angewendeten Antitoxins gewissermaßen von der Technik abhängig; vielfache Einspritzungen sind gewiß nicht empfehlenswert, weil sie die Nervensubstanz in unnötig großer Ausdehnung schädigen.

Zusammenfassend kann ich auf Grund der genauen Literaturstudien über die therapeutische Wirksamkeit der intraneuralen Injektion des Tetanusserums beim Menschen folgendes sagen:

1. Die intraneurale Injektion des Tetanusheilserums übt einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf des Tetanus ascendens sowie der gemischten Form des Tetanus aus, besonders wenn die Injektionsstelle sich in der Oberextremität findet.

2. Daß ein Tetanus descendens mit dieser Methode behandelt wird, ist nicht gerechtfertigt.

3. Die intraneurale Injektion des Antitoxins ist eine leichte und ungefährliche Manipulation.



4. Die intraneurale Injektion des Antitoxins läßt gewöhnlich keine schlimmen Funktionsstörungen der eingespritzten Nerven zurück.

5. Diese Methode muß immer mit der subcutanen, intravenösen und lokalen Anwendung des Tetanusserums kombiniert angewendet werden, um dadurch Tetanus descendens vorzubeugen resp. zu bekämpfen.

Indikationen zur intraneuralen Injektion des Antitoxins.

Von meinen Experimenten bei Kaninchen und den Beobachtungen von klinischen Fällen können wir die Indikationen zur intraneuralen Injektion des Tetanusantitoxins in folgenden Sätzen aufstellen:

1. Prophylaktisch.

Bei sehr verdächtiger oder festgestellter Tetanusinfektion hat man Tetanusantitoxin auch in die zugehörigen Nervenstämme einzuspritzen, besonders wenn dabei das Muskelgewebe geschädigt ist und die Wunde sich in der Oberextremität befindet.

2. Therapeutisch.

a) Bei Tetanus ascendens und bei gemischter Form des Tetanus hat man diese Methode möglichst frühzeitig mit den anderen Applikationsweisen anzuwenden.

b) Bei Tetanus descendens hat diese Methode keinen Wert für die Therapie.

Ich habe mich jetzt der Frage zugewendet, wie oft nach diesen Sätzen die intraneurale Methode bei menschlichem Tetanus indiziert ist, d. h. wie oft wirklich Tetanus ascendens und gemischte Form desselben bei Menschen vorkommt.

Häufigkeit der menschlichen Tetanusfälle, welche für die intraneurale Injektion des Antitoxins geeignet sind.

Trotzdem Rose (1898) das Vorkommen des lokalen Tetanus beim Menschen total negiert hatte, wurde derselbe hin und wieder von zuverlässigen Autoren beobachtet. Goldscheider hatte mit Klemm die Vermutung, daß der primäre Tetanus im Bereich der Gegend der Eingangspforte öfter übersehen wird. Axhausen hat im Jahre 1905 10 Fälle von Tetanus mit lokalen Erscheinungen aus der Literatur gesammelt und einen eigenen Fall hinzugefügt. Pochhammer vertritt den Standpunkt, daß der lokale Tetanus bei Menschen kein seltenes Vor-



kommnis ist. Fazialislähmung oder -krampf, welche sehr oft bei Kopftetanus beobachtet wurden, sind natürlich dem lokalen Tetanus zuzurechnen. Außer dieser Form vom lokalen Tetanus findet man in der Literatur ziemlich viele Fälle von Tetanus mit lokalen Erscheinungen, unter denen einige höchstwahrscheinlich als Tetanus ascendens angenommen werden müssen.

1. Heinecke's Fall.

8 Tage nach der Verletzung (einem Schuß in den linken Hinterbacken) Zuckungen im linken Bein. Linke Hüfte starr und steif. Zuckungen steigern sich. Am 14. Tage Trismus, dann regelrechter Tetanus. Allmähliche Besserung. Heilung.

2. Socin's erster Fall (1872).

22 Tage nach der Verletzung (einem Schuß in die rechte Wade, Fraktur der Fibula) Rigidität der Muskeln desselben Beines. Ausbildung eines allgemeinen Tetanus. Allmähliche Besserung. Heilung.

3. Socin's zweiter Fall (1872).

3 Wochen nach der Verletzung (einer Granatsplitterverletzung der rechten Ellbogengegend mit Bruch des oberen Teiles des Radiums) Steifigkeit des ganzen Armes. Dann Ausbruch des allgemeinen Tetanus. Allmähliche Besserung. Heilung.

4. Berckhan's Fall (1885).

17 Tage nach der Verletzung (einer äußeren Hautverletzung am Olecranon) Starre und Schmerzen im ganzen linken Arm. Trismus. Allmähliche Ausbreitung. Chronischer Verlauf. Allmähliche Heilung.

5. Brunner's Fall (1886).

Vom 14. Tage nach der Verletzung (einer Fraktur des linken Radius, einer kleinen Hautwunde) wurde derselbe Arm allmählich steif. Linker Sternocleidomastoideus und Pectoralis wurden hart. Trismus. Allmähliche Heilung.

6. Rotter's Fall (1893).

Am 8. Tage nach der Verletzung (einer 4 cm langen Rißwunde in der Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger) eine gewisse Steifigkeit der Finger der linken Hand, darauf auch des ganzen Armes. Am 15. Tag Trismus. Am 18. Tag Starre der Bauch- und Rückenmuskulatur. Am 18. Tage Steifigkeit der Beine. Subcutane Injektion des Antitoxins. Bei diesem Fall ist die linke Seite der Starre verfallen. Am 23. Tag hat auch an den Beinen die Steifigkeit zugenommen, besonders links. „Auf Nadelstiche am linken Vorderarm werden klonische Zuckungen am Arm und der linken Seite ausgelöst.“ Allmähliche Heilung. Die Rigidität in der linken Hand und dem linken Vorderarm blieb am längsten, bis zum 48. Tage.



7. Klemm's Fall (1896).

14 Tage nach der Verletzung (einer Schußverletzung an der rechten Rückenseite) Krämpfe in der Gegend um die Einschußöffnung herum, so daß Rücken schief nach rechts herübergezogen. Auch Ausbruch von einem allgemeinen Tetanus. Nackenstarre. Ganz allmähliche Heilung.

8. Halban's Fall (1896).

3 Wochen nach der Verletzung (Stechen eines Knochensplitters in dem rechten Fuß) konnte er schlecht kauen. Bald darauf wurde das rechte Bein allmählich steif. Starre der Muskeln der rechten Körperseite. Stoßweise Krämpfe. 6 Wochen nach der Verletzung ausgesprochener Pleurosthotonus. Kein Trismus (?). Ganz allmähliche Heilung.

9. Stintzing's Fall (1898).

9 Tage nach der Verletzung (einer Weichteilverletzung am linken Oberschenkel) Steifigkeit des linken Beines, im Laufe des Tages auch Starre im Rücken, Nacken und Kiefer. Arme und rechtes Bein frei. Am 11. Tag Krämpfe im linken Bein. Am 12. Tag Risus sartoricus. Trismus. Nackenstarre. Opisthotonus geringen Grades. Linkes Bein steif. Rechtes Bein schlaff. Am 13. Tag leichte Krämpfe auch im rechten Oberschenkel. Am 14. Tag rechtes Bein auch stark tetanisch. Exitus letalis.

10. Hedaeus' Fall (1898).

Am 9. Tage nach der Verletzung (einer offenen Quetschwunde am rechten Ellbogen) schmerzhafte Krämpfe und an den folgenden Tagen Kontraktur und erhöhte Reflexerregbarkeit des rechten Armes. Erst am 13. Tag Trismus und die nicht allzu rasche Entwicklung der weiteren Tetanussymptome. — Allgemeine Krämpfe. — Besserung mit Antitoxin (intravenös), Narkotika und Vollbädern. Vollständige Heilung am 42. Tag. Die Steifigkeit des rechten Armes dauerte noch länger.

11. Küster's erster Fall (1902).

Nr. 1 unter den intraneural mit Antitoxin behandelten Fällen.

12. Ullrich's Fall (1902).

Am 2. Tage nach der Verletzung (die linke Hand wurde durch eine Knochenmühle abgerissen) klagte der Patient über lebhafte Schmerzen im linken Arm, welche an den folgenden Tagen fortdauerten. Am 7. Tage tonischer Krampf der Kaumuskeln. Am 8. Tage Trismus, Krampfanfälle der linken Armmuskeln, der linken Halsmuskeln, des M. erector trunci. Die rechte Körperhälfte war noch vollständig frei. 2 Stunden später Starrkrämpfe der linken Oberextremität. Die Krampfanfälle nahmen an Intensität zu, erstreckten sich auf den rechten Arm. Am 10. Tag geringe Starre des rechten Armes. Die Krampfanfälle der linken Körperhälfte. Plötzlicher Tod in einem Anfall.



13. ELSÄSSER's erster Fall (1903). (KOCHER's Klinik.)

Am 10. Tage nach der Verletzung (einem Schuß in die linke Vola manus) hatte der Patient ein starkes Kältegefühl, am 14. Tage Zuckungen in der linken Hand und gleichzeitig Schmerzen im Hals. Am 15. Tage eine starke Nackenstarre. Am 16. Tage Zuckungen im ganzen Körper, Starre und Krämpfe des linken Armes und eine beginnende Kieferstarre. Am 17. Tage wurde die Wunde excidiert. „Eigentümlicherweise löst die leiseste Berührung des Mittelfingers sofort einen ziemlich heftigen Anfall aus.“ Die Symptome wurden heftiger und der Patient ging am 18. Tage zugrunde.

14. ELSÄSSER's zweiter Fall (1903). (KOCHER's Klinik.)

14 Tage nach der Verletzung (oberflächlichen Hautschürfungen an beiden Ellenbogen und am rechten Knie und einer tieferen Wunde am linken Knie) bekam der Patient eine Nacken- und Kieferstarre. Einige Tage nachher eine Steifigkeit des linken Beins und in geringerem Grade auch des rechten Beins. Eine stark erhöhte Reflexerregbarkeit und Zuckungen des linken Beins. Der allgemeine Tetanus nahm allmählich an Intensität zu und wieder allmählich ab. Heilung.

15. ELSÄSSER's dritter Fall (1903). (KOCHER's Klinik.)

9 Tage nach der Verletzung (Stichwunden an der Innenseite des rechten Ellenbogens und an der linken Gesäßgegend) fühlte der Patient eine gewisse Spannung im Leib. Am 12. Tage nach der Verletzung eine auffallende Steifigkeit und Zuckungen des linken Beins. Am 13. Tage ein beginnender allgemeiner Tetanus. „Alle 30 Sekunden erfolgt eine ruckweise, 1—2 Sekunden dauernde, heftige Zusammenziehung der Muskulatur des ganzen linken Beines, der beiden Sacrolumbalwülste und in geringerem Grade auch der Bauchdecken, des rechten Beins, der Nacken- und Kiefermuskulatur.“ Die lokalen und allgemeine Symptome des Tetanus nahmen an Intensität zu. Temperatursteigerung und Delirien. Am 14. Tage Exitus letalis.

16. AXHAUSEN's Fall (1905).

13 Tage nach der Verletzung (Fraktur des linken Humerus, Rißwunden der linken Hand) Zuckungen im linken Arm. Am 15. Tag Starre und erhöhte Reflexerregbarkeit des linken Armes, beginnender Trismus. Ausbildung des allgemeinen Tetanus. Allmähliche Heilung.

17. CLAIRMONT's Fall (1905).

Nr. 4 unter den intraneural mit Antitoxin behandelten Fällen.

18. HOFMANN's erster Fall (1905).

Nr. 5 unter den intraneural mit Antitoxin behandelten Fällen.

19. HOFMANN's zweiter Fall (1905).

Nr. 6 unter den intraneural mit Antitoxin behandelten Fällen.



20. Hofmann's dritter Fall (1905).

6 Tage nach der Verletzung (einer kleinen Verletzung an dem Daumenballen) krampfartige Zuckungen im rechten Arm, denen am nächsten Tage eine Steifigkeit folgte. Leichte Kieferstarre. Am 4. Krankheitstag Gesichtsausdruck starr, starker Trismus, die Muskeln des rechten Armes tonisch gespannt. Mm. recti bretthart, bei ihrer Berührung treten Krämpfe in den Beinen, im rechten Arme, sowie Opisthotonus auf. Besserung. Heilung. Am 10. Krankheitstage bemerkte man, daß die Steifigkeit im rechten Arm nachgelassen hat.

21. Pochhammer's Fall (1906).

Etwa 14 Tage nach der Verletzung (einer schweren Maschinenverletzung am rechten Unterschenkel) krampfartige Zuckungen, Spannung und Steifigkeitsgefühl des verletzten Beines. Am 21. Tag nach der Verletzung Ausbildung eines allgemeinen Tetanus (Trismus, Opisthostonus u. a.). Es ließ sich beim Aufheben des verletzten Beines das typische Bild des Tetanus ascendens auslösen. 39 Tage nach der Verletzung Exitus letalis.

22. Küster's zweiter Fall (1907).

Nr. 9 unter den intraneural mit Antitoxin behandelten Fällen.

23. Mandry's Fall (1907).

Am 8. Tage nach der Verletzung (einem komplizierten Bruch des linken Oberschenkels, die zu einer starken Schwellung und Entzündung desselben führte) starke und anhaltende Krämpfe des Quadriceps. Am 9. Tage Nacken- und Kieferstarre. Sehr starke quälende Quadricepskrämpfe. Exitus letalis.

24. Bockenheimer's erster Fall (1908).

Am 5. Tage nach der Verletzung (einer komplizierten Fraktur des linken Vorderarmes) Zuckungen in Muskeln des linken Armes. Am 9. Tage Ausbruch eines allgemeinen Tetanus und schnelle Ausbreitung desselben. Behandlung mit Antitoxin. Allmähliche Heilung.

25. Bockenheimer's zweiter Fall (1908).

10 Tage nach der Verletzung (Brüchen des rechten Ellbogengelenkes und der rechten Ulna, komplizierten Frakturen der linken Vorderarmknochen) Zuckungen im linken Arm und Beugekontrakturen des linken 3., 4. und 5. Fingers. Am 16. Tag nach der Verletzung Ausbruch eines allgemeinen Tetanus, die Zuckungen im kranken Arm sehr stark. Behandlung mit Antitoxin. Exitus letalis am 12. Tage nach dem Ausbruch des lokalen Tetanus.

Ich habe hier 25 Fälle von Tetanus mit lokalen Erscheinungen aus der Literatur referiert, werde aber hier in die Analyse derselben nicht eintreten, weil es der Hauptzweck dieser Sammlung nur der war, darauf hinzuweisen, daß die für die endoneurale Methode indizierten Tetanusfälle wirklich gar nicht sehr selten vorkommen und sie auch oft



sehr ernsten Verlauf nehmen können (8 Todesfälle unter 25 Fällen). Ich glaube fest, daß diese Applikationsweise (die intraneurale Injektion) einen großen Dienst leisten wird, wenn dieselbe bei geeigneten Fällen rechtzeitig und technikrecht angewendet wird.

Zum Schluß gestatte ich mir, meinem hochverehrten Herrn Prof. Dr. KOLLE für die Anregung und für die Ratschläge zu dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. AUTOKRATOW, Recherches, expérimentales sur la mode de production de contractures dans le tetanos. Archives de médecine expérimentale 1892, sept., T. IV, H. 5, p. 700. Zit. bei BRUNNER und GOLDSCHEIDER.
2. AXHAUSEN, Über lokalen Tetanus beim Menschen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1905, Bd. 78, S. 265.
3. BEHRING und KITASATO, Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren. Deutsche medizinische Wochenschrift 1890, Nr. 49, S. 1113.
4. BEHRING und KNORR, Über den Immunisierungswert und Heilwert des Tetanusheilserums bei weißen Mäusen. Zeitschrift für Hygiene 1893, Bd. 13, S. 407.
5. BEHRING, Die Wertbestimmung des Tetanusantitoxins und seine Verwendung in der menschenärztlichen und tierärztlichen Praxis. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, S. 29.
6. — Zur antitoxischen Tetanustherapie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, Nr. 35.
7. BERCKHAN, Fall von Tetanus traumaticus. Berliner klinische Wochenschrift 1885, S. 790. Zit. bei AXHAUSEN.
8. BLUMENTHAL und JACOB, Zur Serumtherapie des Tetanus. Berliner klinische Wochenschrift 1898, Nr. 49.
9. BLUMENTHAL, Die Veränderung des Tetanusgiftes im Organismus und seine Beziehung zum Antitoxin. Berliner klinische Wochenschrift 1898, Nr. 16, S. 362. (Sitzungsbericht.)
10. — Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Tetanus. Zeitschrift für klinische Medizin 1898, Bd. 30, S. 538.
11. BOCKENHEIMER, Über die Behandlung des Tetanus auf Grund experimenteller und klinischer Studien, insbesondere über die Attraktion des Tetanustoxins zu lipoiden Substanzen. Archiv für klinische Chirurgie 1908, Bd. 86, S. 277.
12. BRUNNER, Kopftetanus beim Tiere und die Facialislähmung beim Tetanus hydrophobicus des Menschen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1890, Bd. 30, S. 575.
13. — Untersuchungen über den Kopftetanus. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1892—1894, Bd. 9, 10, 12. Zit. bei GUMPRECHT.
14. — Die bisherigen Resultate experimenteller Untersuchungen über die Art der Wirkung des Tetanusgiftes auf das Nervensystem. Deutsche medizinische Wochenschrift 1894, Nr. 5.



15. Bruschettini, Über die Ausscheidung des Tetanusgiftes durch die Nierensekretion. Deutsche medizinische Wochenschrift 1892, Nr. 16.
16. — Riforma medica 1892. Ref. bei Meyer und Ransom.
17. Busch, Beitrag zur Tetanusfrage, besonders zur Frage der präventiven Antitoxinbehandlung Archiv für klinische Chirurgie 1907, Bd. 82, S. 27.
18. Carle und Rattone, Giornale delle R. Academica di medicina di Turino, Marzo 1884 Zit. bei Rose.
19. Clairmont, Zur endoneuralen Injektion des Tetanusheilserums. Wiener klinische Wochenschrift 1905, Bd. 18, Nr. 49.
20. Courmont et Doyon, Société de biologie 24, dec. 1892. Semaine médicale 7, sept. 1892. Archives de physiol. norm. et pathol. jan. 1893, p. 64. Zit. bei Brunner und Gumprecht.
21. Ducourneau und Jayles, Tetanus beim Hunde. Revue vétérinaire 1902, 1. janv. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Parasit. und Infektionskrankheiten I. Abt., Referate, Bd. 31, S. 436, 1902.
22. Dönitz, Über das Antitoxin des Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, Nr. 27, S. 428.
23. Eisler und Přibram, Tetanustoxin. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschuug 1907, Bd. 1.
24. — Tetanusantitoxin. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 1909, Bd. 2
25. Elsässer, Beiträge zur Kenntnis des Tetanus traumaticus. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1903, Bd. 69, H. 2, S. 236.
26. Engelmann, Zur Serumtherapie des Tetanus. Münchner medizinische Wochenschrift 1887, Nr. 32—34.
27. Goldscheider, Wie wirkt das Tetanusgift auf das Nervensystem. Zeitschrift für klinische Medizin 1894, Bd. 26, H. 1, S. 175.
28. Guinard, Revue de chirurgie 1902, S. 636. Zit. bei Jurie.
29. Gumprecht, Zur Pathogenese des Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1894, Nr. 26.
30. — Versuche über die physiologischen Wirkungen des Tetanusgiftes im Organismus. Archiv für die gesamte Physiologie der Menschen und Tiere 1894, Bd. 59, S. 105.
31. Halban, Zur Symptomatologie des Tetanus. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. und Chir. 1896, I, S. 691. Zit. bei Axhausen.
32. Heddaeus, Über den heutigen Stand der Therapie des Tetanus traumaticus. Münchener medizinische Wochenschrift 1898, S. 235.
33. Heinecke, Über den Starrkrampf. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1872, I, S. 267. Zit. bei Axhausen.
34. Herhold, Vier Fälle von Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, Nr. 29.
35. Hering, Über die nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln auftretende Bewegungslosigkeit des Rückenmarkfrosches. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie 1893, Bd. 54, S. 614.
36. Hofmann, Zur Serumbehandlung des Tetanus. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1907, Bd. 55, 3.
37. Holsti, Über die Resultate der Serumtherapie bei Tetanus. Zeitschrift für klinische Medizin 1889, Bd. 37, S. 404.
38. Jerie, Beitrag zur Serumtherapie des Tetanus. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. und Chir. 1908, Bd. 19, H. 2.



39. Kitasato, Über den Tetanusbazillus. Zeitschrift für Hygiene 1889, VII.
40. Klemm, Zur Frage des Kopftetanus. Berliner klinische Wochenschrift 1893, S. 65.
41. — Über lokale Krämpfe als primäres Symptom des Tetanus. Deutsche Zeitschrift für Chir. 1886, S. 453. Zit. bei Axhausen.
42. Kocher, Th., Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1906.
43. Kocher, A., Über eine einfache Trepanationsmethode für intracerebrale Injektion. Zentralblatt für Chirurgie 1899, 22.
44. Köhler, Der gegenwärtige Stand der Serumtherapie des Tetanus. Münchner medizinische Wochenschrift 1898, Nr. 45, S. 1429.
45. Kolle und Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten 1908, 2. Auflage.
46. Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.
47. Knorr, Habilitationsschrift, Marburg 1895. Zit. bei Török.
48. — Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. Münchner medizinische Wochenschrift 1898, Nr. 11, 12.
49. Krönlein, Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1906, S. 276.
50. Küster, Ein Fall von örtlichem Tetanus. Antitoxineinspritzungen in die Nervenstämme. Heilung. Archiv für klinische Chirurgie 1905, Bd. 77.
51. — Über die Antitoxinbehandlung des Tetanus, zumal mit intraneuraler Injektion. Therapie der Gegenwart 1907, Bd. 48, H. 2.
52. Lambert, A., Med. News 1900, July. Zit. bei Ullrich.
53. Landsteiner und Eisler, Zentralblatt für Bakteriologie, I. Abt., Originale, 1905, Bd. 39, S. 309.
54. — Über die Verbindung von Tetanustoxin mit Lipoiden. Zentralblatt für Bakteriologie, I. Abt., Originale, Bd. 42, S 561.
55. Leyden, Münchner medizinische Wochenschrift 1899, S. 974. (Sitzungsbericht.)
56. — Über die Antitoxinbehandlung des Tetanus. Therapie der Gegenwart 1901, III, 8.
57. — Ein geheilter Fall von Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, Bd. 27, Nr. 29.
58. Loeper et Oppenheim, La sérotherapie curative du tétanos traumatique. Archives générales de médecine 1900, avril. Ref. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, S. 31.
59. Mangoldt, Münchner medizinische Wochenschrift 1906, Nr. 28, S. 1379.
60. Mandry, Beitrag zur Serumtherapie des traumatischen Tetanus. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1907, Bd. 53, 3.
61. Marie, Recherches sur la toxine tetanique. Annales de l'institut Pasteur 1897, juillet, p. 597.
62. Marie et Morax, Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique. Annales de l'institut Pasteur 1902, T. 7, S. 819.
63. — Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique. Annales de l'institut Pasteur 1903, p. 335.
64. Meyer und Ransom, Untersuchungen über Tetanus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1903, Bd. 49, S. 273.
65. Milchner, Nachweisen der chemischen Bindung von Tetanusgift durch Nervensubstanz. Berliner klinische Wochenschrift 1898, Nr. 17, S. 369.
66. Nicolaier, Über infektiösen Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1884, Nr. 52.



67. Niessen, Über den Nachweis von Toxin im Blut eines an Wundtetanus erkrankten Menschen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, Nr. 24.
68. Nocard, Academie de médecine 1897. Zit. bei Jerie.
69. Pease, The Serumtherapie of tetanus. Annales of Surgery 1906, sept. Ref. Zentralblatt für Chirurgie 1906, S. 1302.
70. Pfeiffer, Beitrag zur Therapie und Klinik des Tetanus. Zeitschrift für Heilkunde 1902, Bd. 23.
71. Pochhammer, Prophylaktische Behandlung des Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, Nr. 29, S. 1181.
72. — Zur Tetanusfrage. Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1906, S. 267.
73. — Der lokale Tetanus und seine Entstehung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, Nr. 16, S. 685.
74. — Experimentelle Berichtigung zur Pathogenese des lokalen Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, Nr. 33, S. 1425.
75. — Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung des Starrkrampfes und die Wirkung des Tetanustoxins im menschlichen und tierischen Organismus. Sammlung klinischer Vorträge. Chirurgie Nr. 149/151, 1909.
76. Ransom, Zeitschrift für physiologische Chemie 1900, Bd. 34, S. 301.
77. — Die Verteilung von Tetanusgift und Tetanusantitoxin im lebenden tierischen Körper. Berliner klinische Wochenschrift 1901, Bd. 38, Nr. 13, S. 337.
78. Rogers, Acute tetanus cured by intraneural injection of antitoxin New York med. Record 1904, July. Zit. bei Küster.
79. — The treatment of tetanus by intraneural and intraspinal injection of antitoxin. The Journ. of American Medical Association 1905, July. Ref. bei Clairmont.
80. Rose, Der Starrkrampf beim Menschen. Deutsche Chirurgie, Lieferung 8, 1897.
81. Rosenbach, Zur Ätiologie des Wundstarrkrampfes beim Menschen. Archiv für klinische Chirurgie 1886, Bd. 34, S. 313.
82. Rotter, Ein mit Tetanusheilserum behandelter Fall von Wundstarrkrampf nebst kritischen Bemerkungen über die Blutserumtherapie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, Nr. 7, S. 152.
83. Roux et Borrel, Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. Annales de l'institut Pasteur 1898, avril.
84. Roux et Villard, Contribution à l'étude du tétanos. Annales de l'institut Pasteur 1893, p. 65.
85. Scott Schley, Acute Tetanus cured by intraneural injection of antitoxin. New York med. Record 1904, Bd. 66, Oct., 15. Ref. bei Wagner.
86. Socin, Kriegschirurgische Erfahrungen. Leipzig 1872, S. 43 ff. Zit. bei Axhausen.
87. Steuer, Die Therapie des Tetanus mit Anschluß der subcutanen und intravenösen Injektionen. Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie III, 1900, S. 689.
88. Stintzing, Wesen und Behandlung des traumatischen Tetanus. Münchner medizinische Wochenschrift 1898, S. 1265.
89. — Fall von lokalem Tetanus. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1898, III, S. 461. Zit. bei Axhausen.
90. Suter, Zur Serumbehandlung des Starrkrampfes, insbesondere über Tetanuserkrankungen trotz prophylaktischer Serumtherapie. Archiv für klinische Chirurgie 1905, Bd. 75, S. 323.



91. Suter, Lokale, subcutane und subdurale Serum-Applikation bei Tetanus nebst Bemerkungen über die Tetanusprophylaxe. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1907, Bd. 52, 3.

92. Tiberti, Transport des Tetanusgiftes zu den Rückenmarkszentren. Zentralblatt für Bakteriologie, I. Abt., Originale, Bd. 38, H. 3—6.

93. Tilmann, Zur Behandlung des Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, Bd. 33, Nr. 14.

94. Tizzoni und Cattani, Untersuchungen über das Tetanusgift. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1890, Bd. 17, S. 432.

95. Török, Experimentelle Beiträge zur Therapie für Heilkunde 1900, Bd. 21, S. 55.

96. Ullrich, Neun Fälle von Tetanus. Ein Beitrag zur Antitoxinbehandlung dieser Krankheit. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1902, Bd. X, S. 120.

97. Vaillart et Vincent, Contribution a l'étude du tétanos. Annales de l'institut Pasteur 1891, S. 1.

98. Vincent, Etiologie et prophylaxie de certaine cas de tétanos. Rôle de l'hematome infecté. Bull. de l'acad. de med. 1907, oct., 15. Ref. bei Wagner.

99. Wagner, Neuere Arbeiten über den Tetanus. Schmidt's Jahrbücher der in- und ausländischen gesamten Medizin.

100. Wassermann, Über eine neue Art von künstlicher Immunität. Berliner klinische Wochenschrift 1898, Nr. 1, S. 4.

101. Wassermann und Takaki, Über tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Zentralnervensystems. Berliner klinische Wochenschrift 1898, Nr. 1, S. 5.

102. Zupnik, Über experimentellen Tetanus descendens. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, Nr. 52, S. 837.

103. — Die Pathogenese des Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, Nr. 50.

104. — Bemerkungen zu Pochhammer's Aufsatz: „Der lokale Tetanus und seine Entstehung". Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, Nr. 26, S. 1144.



